

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-161392

(43)Date of publication of application : 12.09.1984

(51)Int.Cl.

C07F 9/58
A61K 31/675
A61K 31/675
A61K 31/675
A61K 31/675
A61K 31/675
A61K 31/675
C07F 9/65

(21)Application number : 58-036211

(71)Applicant : NIPPON SHINYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 04.03.1983

(72)Inventor : KIMURA KIYOSHI

MORITA IWAO

MORIMURA SEIICHIRO

(54) DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVE AND ITS PREPARATION

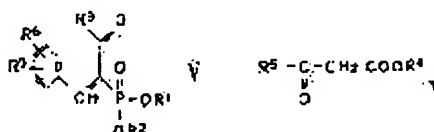
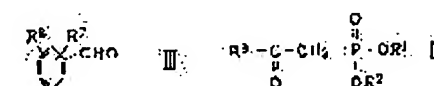
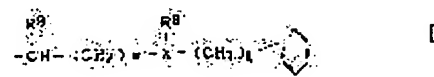
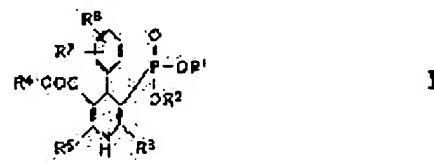
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I [R¹ and R² are (halogen- or alkoxy-substituted) 1W10C hydrocarbon residue having 0W4 unsaturated bonds, (alkyl-substituted) tetrafuranyl, or H; R³ is lower alkyl; R⁴ is 1W10C hydrocarbon residue (substituted with alkoxy, aryloxy, etc.) having 0W4 unsaturated groups, group of formula II (X is N or O; when X is N, R⁸ is lower alkyl, etc., and when X is O, R⁸ is absent; R⁹ is H, alkyl, etc.; l is 0W2; m is 1W4), H, etc.; R⁵ is lower alkyl; R⁶ and R⁷ are H, nitro, cyano, halogen, azido, sulfamyl, etc.].

EXAMPLE: 5-Dimethoxyphosphinyl-2, 6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester.

USE: A vasodilator having low toxicity.

PREPARATION: The objective compound can be prepared by reacting the compound of formula VI, etc. with the compound of formula V obtained by the dehydrative condensation of the benzaldehyde compound of formula III with the compound of formula IV.



⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—161392

⑬ Int. Cl.³

C 07 F 9/58

A 61 K 31/675

識別記号

A A M

A B Q

A B R

A B S

A B U

庁内整理番号

7311—4H

⑭ 公開 昭和59年(1984)9月12日

発明の数 3

審査請求 未請求

C 07 F 9/65

7311—4H

(全 41 頁)

⑮ ジヒドロピリジン誘導体及びその製法

⑯ 特 願 昭58—36211

⑰ 出 願 昭58(1983)3月4日

⑱ 発 明 者 木村喜代史

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町

14番地日本新薬株式会社内

⑲ 発 明 者 森田岩男

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町

14番地日本新薬株式会社内

⑳ 発 明 者 守村清一郎

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町

14番地日本新薬株式会社内

㉑ 出 願 人 日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町

14番地

㉒ 代 理 人 弁理士 片岡宏

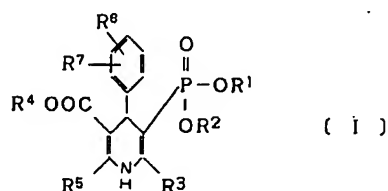
明細書

(発明の名称)

ジヒドロピリジン誘導体及びその製法

(特許請求の範囲)

1. 次の一般式 (I)



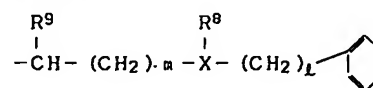
で表わされる 1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エステル誘導体及びその塩類。

ここに、R¹、R²は、同一若しくは異なって、水素、分枝しているか若しくは分枝していない鎖状の、若しくは環状の、若しくはこれら鎖状及び環状の結合した、0～4個の不飽和結合を有する、ハロゲン若しくはアルコキシ基若しくはその両方で置換されているか若しくは置換されていない、

炭素数1～10の炭化水素残基、又は、アルキル基で置換されているか又は置換されていないテトラヒドロフルフリル基を表わす。

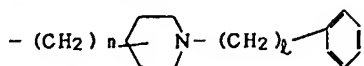
R³は低級アルキル基を表わす。

R⁴は、水素、分枝しているか若しくは分枝していない鎖状の、若しくは環状の、若しくはこれら鎖状及び環状の結合した、0～4個の不飽和結合を有する、アルコキシ基若しくはアリーロキシ基若しくはアラルキルオキシ基若しくはアミノ基若しくはアルキル置換アミノ基で置換されているか若しくは置換されていない、炭素数1～10の炭化水素残基。



(ここに、XはN又はOを表わす。R⁸は、XがNのときは低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わし、XがOのときは存在しない。R⁹は水素、アルキル基、又はアルキル基で置換されているか若しくは置換されていないフェニル基を表わ

す。 l は0～2の整数を表わす。 m は1～4の整数を表わす。）、又は、



(ここに、 l は前記と同じ。 n は0～2の整数を表わす。)を表わす。

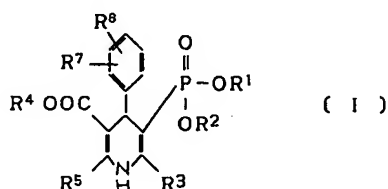
R^5 は低級アルキル基を表わす。

R^6 、 R^7 は、同一若しくは異なって、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又はアルキルスルホニル基を表わす。

2. R^1 、 R^2 にいう3個の不飽和結合を有する炭素数6の環状の炭化水素残基がフェニル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

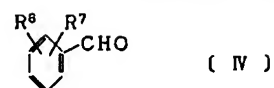
3. 一般式(IV)

ん(V)を取得することなく、(IV)、(II)、及び、(III)若しくは(III)のエナミノエステルと同時に有機溶媒中に存在させ、(III)を使用するときはアンモニウム若しくはアンモニウム塩の存在下でまた(III)のエナミノエステルを使用するときはそのまま反応させることを特徴とする、次の一般式(I)

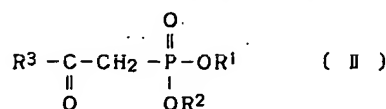


で表わされる1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エステル誘導体の製造法。

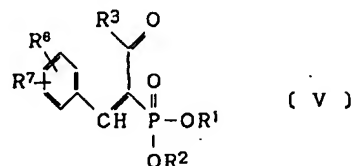
ここに、 R^1 、 R^2 は、同一若しくは異なって、水素、分枝しているか若しくは分枝していない鎖状の、若しくは環状の、若しくはこれら鎖状及び環状の結合した、0～4個の不飽和結合を有する、



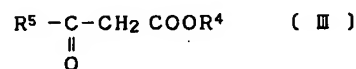
で表わされるベンツアルデヒド類と、一般式(II)



で表わされる化合物とを有機溶媒中で脱水縮合させ、一般式(V)



で表わされる化合物を得、つぎにこの(V)と一般式(III)

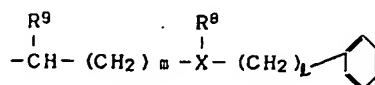


で表わされる化合物若しくは(III)のエナミノエステルとを有機溶媒中に存在させ、又は、いった

ハロゲン若しくはアルコキシ基若しくはその両方で置換されているか若しくは置換されていない、炭素数1～10の炭化水素残基、又は、アルキル基で置換されているか又は置換されていないテトラヒドロフルフリル基を表わす。

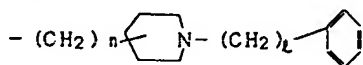
R^3 は低級アルキル基を表わす。

R^4 は、水素、分枝しているか若しくは分枝していない鎖状の、若しくは環状の、若しくはこれら鎖状及び環状の結合した、0～4個の不飽和結合を有する、アルコキシ基若しくはアリールオキシ基若しくはアラルキルオキシ基若しくはアミノ基若しくはアルキル置換アミノ基で置換されているか若しくは置換されていない、炭素数1～10の炭化水素残基。



(ここに、 X はN又はOを表わす。 R^6 は、 X がNのときは低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わし、 X がOのときは存在しない。 R^9 は水

素, アルキル基, 又はアルキル基で置換されているか若しくは置換されていないフェニル基を表わす。 l は 0 ~ 2 の整数を表わす。 m は 1 ~ 4 の整数を表わす。), 又は,

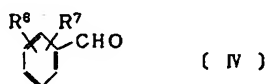


(ここに, l は前記と同じ。 n は 0 ~ 2 の整数を表わす。) を表わす。

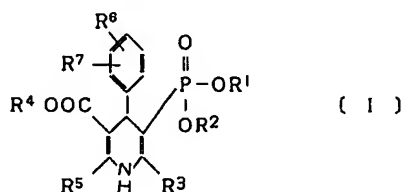
R^5 は低級アルキル基を表わす。

R^6 , R^7 は, 同一若しくは異なって, 水素, ニトロ基, シアノ基, トリフルオロメチル基, ハロゲン, アジド基, アルコキシカルボニル基, アミノカルボニル基, スルファミル基, 又はアルキルスルホニル基を表わす。

4. 一般式 (IV)



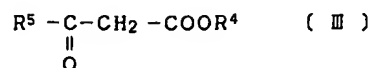
するときはアンモニア若しくはアンモニウム塩の存在下でまた (II) のエナミノエステルを使用するときはそのまま反応させることを特徴とする, 次の一般式 (I)



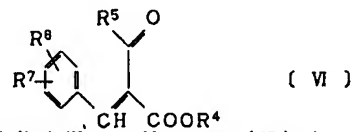
で表わされる, 1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エステル誘導体の製造法。

ここに, R^1 , R^2 は, 同一若しくは異なって, 水素, 分枝しているか若しくは分枝していない鎖状の, 若しくは環状の, 若しくはこれら鎖状及び環状の結合した, 0 ~ 4 個の不飽和結合を有する, ハロゲン若しくはアルコキシ基若しくはその両方で置換されているか若しくは置換されていない, 炭素数 1 ~ 10 の炭化水素残基, 又は, アルキル

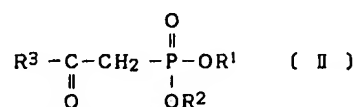
で表わされるベンツアルデヒド類と, 一般式 (III)



で表わされる化合物とを有機溶媒中で脱水縮合させ, 一般式 (VI)



で表わされる化合物を得, つぎにこの (VI) と一般式 (II)

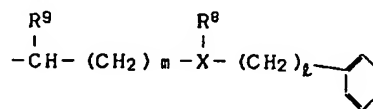


で表わされる化合物若しくは (II) のエナミノエステルとを有機溶媒中に存在させ, 又は, いったん (VI) を取得することなく, (IV), (III), 及び, (II) 若しくは (II) のエナミノエステルとを同時に有機溶媒中に存在させ, (II) を使用

基で置換されているか又は置換されていないテトラヒドロフルフリル基を表わす。

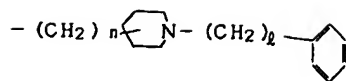
R^3 は低級アルキル基を表わす。

R^4 は, 水素, 分枝しているか若しくは分枝していない鎖状の, 若しくは環状の, 若しくはこれら鎖状及び環状の結合した, 0 ~ 4 個の不飽和結合を有する, アルコキシ基若しくはアリールオキシ基若しくはアラルキルオキシ基若しくはアミノ基若しくはアルキル置換アミノ基で置換されているか若しくは置換されていない, 炭素数 1 ~ 10 の炭化水素残基,



(ここに, X は N 又は O を表わす。 R^8 は, X が N のときは低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わし, X が O のときは存在しない。 R^9 は水素, アルキル基, 又はアルキル基で置換されているか若しくは置換されていないフェニル基を表わす。 l は 0 ~ 2 の整数を表わす。 m は 1 ~ 4 の整

数を表わす。), 又は,



(ここに, l は前記と同じ。 n は 0 ~ 2 の整数を表わす。) を表わす。

R^5 は低級アルキル基を表わす。

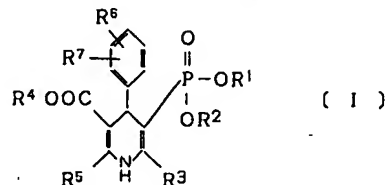
R^6 , R^7 は, 同一若しくは異なって, 水素, ニトロ基, シアノ基, トリフルオロメチル基, ハロゲン, アジド基, アルコキシカルボニル基, アミノカルボニル基, スルファミル基, 又はアルキルスルホニル基を表わす。

(以下余白)

(発明の詳細な説明)

本発明は, 1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エステル誘導体及びその塩類, 並びにその製造法に関する。

本発明に係る化合物は, 次の一般式 (I),

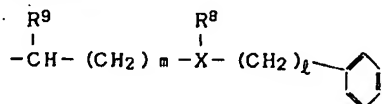


で表わすことができる。

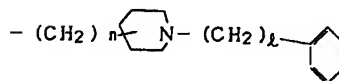
ここに, R^1 , R^2 は, 同一若しくは異なって, 水素, 分枝しているか若しくは分枝していない鎖状の, 若しくは環状の, 若しくはこれら鎖状及び環状の結合した, 0 ~ 4 個の不飽和結合を有する, ハロゲン若しくはアルコキシ基若しくはその両方で置換されているか若しくは置換されていない, 炭素数 1 ~ 10 の炭化水素残基, 又は, アルキル基で置換されているか又は置換されていないテトラヒドロフルフリル基を表わす。

R^3 は低級アルキル基を表わす。

R^4 は, 水素, 分枝しているか若しくは分枝していない鎖状の, 若しくは環状の, 若しくはこれら鎖状及び環状の結合した, 0 ~ 4 個の不飽和結合を有する, アルコキシ基若しくはアリールオキシ基若しくはアラルキルオキシ基若しくはアミノ基若しくはアルキル置換アミノ基で置換されているか若しくは置換されていない, 炭素数 1 ~ 10 の炭化水素残基,



(ここに, X は N 又は O を表わす。 R^8 は, X が N のときは低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わし, X が O のときは存在しない。 R^9 は水素, アルキル基, 又はアルキル基で置換されているか若しくは置換されていないフェニル基を表わす。 l は 0 ~ 2 の整数を表わす。 m は 1 ~ 4 の整数を表わす。), 又は,



(ここに, l は前記と同じ。 n は 0 ~ 2 の整数を表わす。) を表わす。

R^5 は低級アルキル基を表わす。

R^6 , R^7 は, 同一若しくは異なって, 水素, ニトロ基, シアノ基, トリフルオロメチル基, ハロゲン, アジド基, アルコキシカルボニル基, アミノカルボニル基, スルファミル基, 又はアルキルスルホニル基を表わす。

更に詳しく説明すると, 本発明化合物 (I) の R^1 , R^2 , R^4 に含まれる鎖状炭化水素としては, メチル, エチル, n -プロピル, イソプロピル, n -ブチル, イソブチル, sec -ブチル, $tert$ -ブチル, n -ペンチル, イソペンチル, sec -ペンチル, ネオペンチル, $tert$ -ペンチル, 1,2-ジメチルプロピル, n -ヘキシル, イソヘキシル, 3,3-ジメチル-1-ブチル, 3,3-ジメチル-2-ブチル, 1-メチルペンチル, 1-エチルブチル, n -ヘプチル, 1-メ

チルヘキシル, 1-エチルペンチル, n-オクチル等が挙げられるが, 特に好ましいのは炭素数1~6のアルキルである。不飽和炭化水素としては炭素数3~5のアリル, クロチル, β -メクアリル, 1-メチル-2-ブテニル, プレニル等が好ましい基として挙げられ, 環状炭化水素としては3~7員環のものが挙げられ, 不飽和環状炭化水素の中には, フェニル等の芳香化されたものも含まれる。

R^1 , R^2 としてはその他シクロアルキルアルキル基として, シクロプロピルメチル, シクロブチルメチル, シクロペンチルメチル等が挙げられる。

R^1 , R^2 には, またアルコキシアルキル基として, β -メトキシエチル, β -エトキシエチル, β -n-プロポキシエチル, β -イソプロポキシエチル, 3-メチル-3-メトキシブチル, 等を挙げ得るが, これらのアルコキシアルキル基は R^4 としても挙げる事ができるものである。

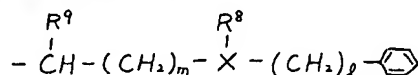
R^1 , R^2 は更にフェニルアルキル基として, ベンジル, フェネチル等が, フェニルアルケニル

基として, シンナミルが挙げられる。

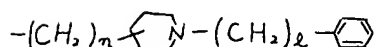
R^1 , R^2 は他に, テトラヒドロフルフリル基をも含むものである。

R^3 , R^5 のアルキル基としては, メチル, エチル, プロピル等の低級アルキル基が挙げられる。

R^4 には前記の他, アラルキルオキシアルキル基として, β -ベンジルオキシエチル, β -フェネチルオキシエチルを, アリルオキシアルキル基として, 置換又は無置換の β -フェノキシエチル基が挙げられる。また,



としては, 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル, 2-(N-フェネチル-N-メチルアミノ)エチル, 3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)プロピル, 4-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)ブチル, 5-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)ペンチル, 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-1-フェニルエチル等が挙げられる。更に,



としては, N-ベンジル-4-ピペリジニル, N-ベンジル-3-ピペリジニル, N-ベンジル-2-ピペリジニル, N-メチル-4-ピペリジニル, N-フェネチル-4-ピペリジニル, 等が挙げられる。

本発明化合物として, 後記する製法に係る実施例に述べた化合物に加えて, 次のものを挙げる事ができる。

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジ-sec-ペンチルオキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル, 2,6-ジメチル-5-ジ(1,2-ジメチルプロポキシ)ホスフィニル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル, 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジ-n-プロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロカルボン酸メチルエステル, 2,6-ジメチル-5-ジ(1-メチルペンチルオキシ)ホスフィニル-4-(3-ニトロフ

エニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル, 5-ジ(1-エチルブトキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル, 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジ(2-イソプロポキシエトキシ)ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル, 5-ジクロチルオキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル, 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル, 2,6-ジメチル-5-ジ(1-メチル-2-プロベニルオキシ)ホスフィニル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル, 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジブレニルオキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル, 5-ジシクロプロピルメチルオキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(

3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロビリジン-3-
カルボン酸メチルエステル, 2,6-ジメチル-4- (3-
ニトロフェニル) -5- ジ (テトラヒドロフル
フリルオキシ) ホスフィニル-1,4- ジヒドロビリ
ジン-3- カルボン酸メチルエステル, 5-ジフルフリ
ルオキシホスフィニル- 2,6-ジメチル-4- (3-ニ
トロフェニル) -1,4- ジヒドロビリジン-3- カル
ボン酸メチルエステル, 5-ジメトキシホスフィニ
ル-2,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4-
- ジヒドロビリジン-3- カルボン酸2-ジメチルア
ミノエチルエステル, 5-ジメトキシホスフィニル
-2,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4-
ジヒドロビリジン-3- カルボン酸2-n-プロポキシ
エチルエステル, 5-ジエトキシホスフィニル-2,6-
- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒ
ドロビリジン-3- カルボン酸2-ジメチルアミノエ
チルエステル, 5-ジエトキシホスフィニル-2,6-
ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒド
ロビリジン-3- カルボン酸2-n-プロポキシエチル
エステル, 2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル)

ルエステル, 5-ジ (2-メトキシエトキシ) ホスフ
ィニル-2,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル)
-1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボン酸イソプロ
ピルエステル, 5-ジ (2-メトキシエトキシ) ホス
フィニル-2,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル)
-1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボン酸2-ジメ
チルアミノエチルエステル, 5-ジ (2-メトキシエ
トキシ) ホスフィニル-2,6- ジメチル-4- (3-ニ
トロフェニル) -1,4- ジヒドロビリジン-3- カル
ボン酸2-n-プロポキシエチルエステル, 5-ジ (2-
メトキシエトキシ) ホスフィニル-2,6- ジメチル
-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロビリジ
ン-3- カルボン酸N-ベンジル-4- ピペリジニルエ
ステル, 5-ジ (2-エトキシエトキシ) ホスフィニ
ル-2,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4-
- ジヒドロビリジン-3- カルボン酸 2-n-プロポ
キシエチルエステル, 2,6-ジメチル-4- (3-ニト
ロフェニル) -5- ジ (2-イソプロポキシエトキシ)
ホスフィニル-1,4- ジヒドロビリジン-3- カル
ボン酸2- (N-ベンジル-N- メチルアミノ) エチル

-5- ジ-sec- ベンチルオキシホスフィニル-1,4-
ジヒドロビリジン-3- カルボン酸2- (N-ベンジル
-N- メチルアミノ) エチルエステル, 2,6-ジメチ
ル-5- ジ (1,2-ジメチルプロポキシ) ホスフィニ
ル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロビリ
ジン-3- カルボン酸2- (N-ベンジル-N- メチルア
ミノ) エチルエステル, 2,6-ジメチル-4- (3-ニ
トロフェニル) -5- ジ-n- ベンチルオキシホスフ
ィニル-1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボン酸2-
(N-ベンジル-N- メチルアミノ) エチルエステル,
2,6-ジメチル-5- ジ (1-メチルベンチルオキシ)
ホスフィニル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジ
ヒドロビリジン-3- カルボン酸2- (N-ベンジル-N
- メチルアミノ) エチルエステル, 5-ジ (1-エチ
ルプロキシ) ホスフィニル-2,6- ジメチル-4- (3-
ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロビリジン-3-
カルボン酸2- (N-ベンジル-N- メチルアミノ) エ
チルエステル, 5-ジ (2-メトキシエトキシ) ホス
フィニル-2,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル)
-1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボン酸エチ

エステル, 5-ジアリルオキシホスフィニル-2,6-
ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒド
ロビリジン-3- カルボン酸2-ジメチルアミノエチ
ルエステル, 5-ジアリルオキシホスフィニル-2,6-
- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒ
ドロビリジン-3- カルボン酸2-n-プロポキシエチ
ルエステル, 5-ジクロチルオキシホスフィニル-2
,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジ
ヒドロビリジン-3- カルボン酸2- (N-ベンジル-N
- メチルアミノ) エチルエステル, 5-ジメタリル
オキシホスフィニル-2,6- ジメチル-4- (3-ニト
ロフェニル) -1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボ
ン酸2- (N-ベンジル-N- メチルアミノ) エチルエ
ステル, 5-ジシクロプロピルメチルオキシホスフ
ィニル-2,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル)
-1,4- ジヒドロビリジン-3- カルボン酸2- (N-ベ
ンジル-N- メチルアミノ) エチルエステル, 2,6-
ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -5- ジ (テト
ラヒドロフルフリルオキシ) ホスフィニル-1,4-
ジヒドロビリジン-3- カルボン酸2- (N-ベンジル

-N-メチルアミノ)エチルエステル, 5-ジメトキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル, 5-ジメトキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル, 5-ジ(2-メトキシエトキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル, 5-ジ(2-メトキシエトキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル, 5-ジアリルオキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル, 5-ジアリルオキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル, 5-ジ(2-メトキシエトキシ)ホス

フィニル-2,6-ジメチル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル, 5-ジ(2-メトキシエトキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル, 5-ジアリルオキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル, 5-ジアリルオキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル, 5-ジ(2-メトキシエトキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル, 5-ジ(2-メトキシエトキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエ

テル, 5-ジアリルオキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル, 5-ジアリルオキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル。

(以下余白)

本発明化合物は不斉炭素を有するが、すべての光学活性体及びそれらの混合物は本発明の範囲に包含されるものである。ラセミ化合物は所望により例えば本発明化合物が塩基の場合には光学的に活性な酸を作用させて分離し、分離した塩から光学的に活性な塩基を得ることができる。また、本発明化合物が酸の場合には光学的に活性な塩基を作用させることにより同様にして光学的に活性な酸を取得することができる。

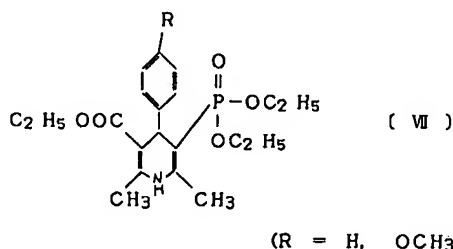
本発明化合物は冠血管拡張及び末梢血管拡張作用、血圧降下作用などを有し、抗狭心症薬、高血圧治療薬、脳循環障害治療薬として有用な化合物である。

従来、1,4-ジヒドロピリジン誘導体の中でも特に、2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸ジメチルエステル(一般名:ニフェジピン)が冠血管拡張作用、血圧降下作用などを有する化合物として知られている。本発明者らは、血管拡張作用、血圧降下作用を有する新規な化合物を検索した結

果、一般式(Ⅰ)で表わされる新規な1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エステル誘導体及びその化合物が優れた血管拡張作用及び血圧降下作用を有しており、安全性も高いことを見出し、本発明を完成した。

一般式(Ⅰ)で表わされる誘導体の分野では下記のジヒドロピリジン化合物が知られている(Von K. Issleib, R. Wolff und M. Lengies, J. Prakt. Chemie., 318, 207 ~ 20 (1976))。

Issleibらの報告には、下記二化合物の製法のみが記載されているだけである。実際にはこれらの化合物は後述するように降圧作用は認められないものである。

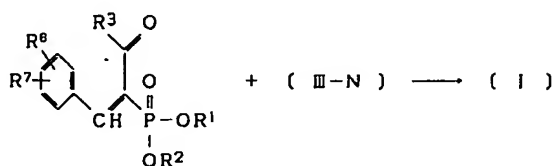


る。反応はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、あるいは水の存在下又は非存在下に室温 ~ 150℃、好ましくは 40 ~ 100℃で行われる。

反応混合物からの目的物の分離は、濃縮、抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の、通常の方法によって行うことができる。

更にその他の方法として、以下に反応式を例示する。これらの製法も、製法1と同様のモル比、反応溶媒、反応温度、分離操作で行うことができる。

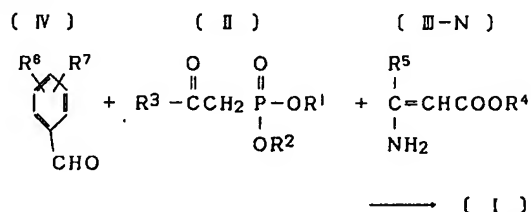
製法2



本発明の目的は、1,4-ジヒドロピリジンの4位のフェニル基に種々の電気陰性基を導入することにより新規かつ優れた血管拡張作用並びに血圧降下作用を有する誘導体を提供する点にある。

一般式(Ⅰ)で表わされる本発明化合物の主な製法を例示する。

製法1



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は前記と同じ。)

原料化合物(Ⅳ)、(Ⅱ)及び(Ⅲ-N)を好ましくは

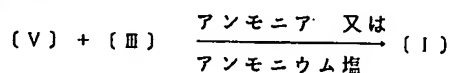
1: 0.8: 0.8 ~ 1: 4: 4の範囲の混合モル比で、更に好ましくは

1: 0.9: 0.9 ~ 1: 1.5: 1.5の範囲で混合す

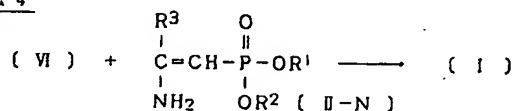
(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は前記と同じ。)

原料化合物たる(Ⅴ)は、製法1で用いた(Ⅳ)及び(Ⅱ)を有機溶媒中脱水縮合させることによって容易に得ることができる。

製法3

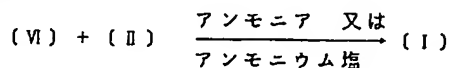


製法4

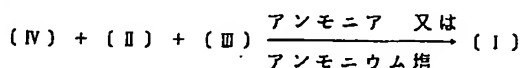


(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は前記と同じ。)

製法5



製法6



なお、上記中アンモニウム塩としては、酢酸アンモニウム、炭酸アンモニウム、炭酸水素アンモニウム等を含むものである。

出発物質として用いる一般式(Ⅱ)のホスホン酸エステル類は文献により公知のものであるか又は文献により公知の方法によって製造することができる。(例えば、A. N. Pudovik and V. P. Aver'yanova, Zhur. Obshch. Doklady Akad. Nauk S. S. S. R., 101, 889~92 (1955).)

出発物質として用いる一般式(Ⅲ)のβ-ケトカルボン酸エステル類は、文献により公知であり、又は文献により公知の方法に従って製造することができる。(例えば、D. Borrmann "Umsetzung von Diken mit Alkoholen, Phenolen und Melcaplanen" in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie Vol. VII 4, 230 (1968), Y. Oikawa, K. Sudano and O. Yonemitsu, J. Org. Chem., 43, 2087 (1978) 参照。)

出発物質として用いる一般式(Ⅲ-N)のエナミノエステル類は、文献により公知であり、又は

文献により公知の方法に従って製造することができる。(例えば、A. C. Cope, et al., J. Am. Chem. Soc., 67, 1017 (1945) 参照。)

出発物質として用いる一般式(Ⅱ-N)のエナミノエステル類も、一般式(Ⅲ-N)の場合と同様にして製造することができる。

出発物質として用いる一般式(Ⅳ)の芳香族アルデヒド類は、文献により公知であり、又は文献により公知の方法に従って製造することができる。(例えば、E. Mosettig, Org. Reactions VII, 218 頁以下 (1954) 参照。)

出発物質として用いる一般式(Ⅴ)のベンジリデン誘導体は、文献により公知の方法に従って製造することができるが(例えば、A. N. Pudovuk, G. E. Yastrebova and V. I. Nikitina, Zh. Obshch. Khim. 37, 510-11 (1967), R. Wolff und M. Lengies, J. Prakt. Chemie., 318, 207-20 (1976) 参照。), 以下の参考例でその製造例を示す。

出発物質として用いる一般式(Ⅵ)のベンジリ

デン誘導体は、文献により公知であり、又は文献により公知の方法に従って製造することができる。

(例えば、G. Jones, "The Knoevenagel Condensation" in Org. Reactions, Vol. XV, 204 頁以下 (1967) 参照。)

次に本発明化合物(Ⅰ)の原料の製造法を詳しく説明するが、本発明はこれらによって特に限定されるものではない。

参考例 1

アセトニルホスホン酸ジメチルエステル 38.2g と m-ベンツアルデヒドをトルエン 300ml に加え、これにビペリジン 1.96g と酢酸 2ml を加えて還流下に 16 時間攪拌する。この時、水分除去器を付して留出する水を除く。冷後反応液を 5% カセイソーダ溶液で洗浄し、次いで 20% 酸性亜硫酸ソーダ液で洗浄して水洗し、乾燥後トルエンを留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 350g, 溶出液 n-ヘキサン-酢酸エチル)に付し精製して淡褐色油状物の 1-(3-ニトロベンジリデン)アセトニルホスホン

酸ジメチルエステル 42.6g を得る(収率 65%)。

IR スペクトル (film, cm^{-1}): 1705, 1615, 1535, 1360, 1265, 1060, 1035, 820

NMR スペクトル (CDCl_3 , δ): 2.30 (3H, s) 3.72 (6H, d, $J=11\text{Hz}$) 7.3~7.8 (3H, m) 8.0~8.3 (2H, m)

また、参考例 1 と同様にして、以下の化合物を製造することができる。

1-(3-ニトロベンジリデン)アセトニルホスホン酸ジエチルエステル

淡黄褐色油状物 (収率 65%)

IR (film, cm^{-1}): 1705, 1615, 1535, 1355, 1260

1-(3-ニトロベンジリデン)アセトニルホスホン酸ジイソプロピルエステル

淡褐色油状物 (収率 60%)

IR (film, cm^{-1}): 1705, 1615, 1535, 1355, 1260

1-(3-ニトロベンジリデン)アセトニルホスホン酸ジ-n-プロピルエステル

淡褐色油状物 (収率 71 %)

I R (film, cm^{-1}) : 1705, 1615, 1535, 1355, 1260

1-(3-ニトロベンジリデン) アセトニルホスホン
酸ジ-n-ブチルエステル

淡褐色油状物 (収率 62 %)

I R (film, cm^{-1}) : 1710, 1615, 1535, 1360, 1255

1-(3-ニトロベンジリデン) アセトニルホスホン
酸ジイソブチルエステル

淡黄色結晶: 融点 81 ~ 2°C (エーテル) (収率 57 %)

I R (KBr, cm^{-1}) : 1705, 1615, 1535, 1355, 1255

1-(3-ニトロベンジリデン) アセトニルホスホン
酸ジ-sec-ブチルエステル

淡褐色油状物 (収率 58 %)

I R (film, cm^{-1}) : 1710, 1620, 1535, 1360, 1255

1-(3-ニトロベンジリデン) アセトニルホスホン

酸ジイソペンチルエステル

淡褐色油状物 (収率 55 %)

I R (film, cm^{-1}) : 1705, 1615, 1530, 1350, 1260

1-(3-ニトロベンジリデン) アセトニルホスホン
酸ジ-n-ペンチルエステル

淡褐色油状物 (収率 48 %)

I R (film, cm^{-1}) : 1710, 1615, 1530, 1350, 1260

1-(3-ニトロベンジリデン) アセトニルホスホン
酸ジ-sec-ペンチルエステル

淡褐色油状物 (収率 56 %)

I R (film, cm^{-1}) : 1710, 1610, 1530, 1350, 1255

1-(3-ニトロベンジリデン) アセトニルホスホン
酸ジネオペンチルエステル

淡黄色結晶: 融点 139 ~ 40°C (エーテル) (収率 50 %)

I R (KBr, cm^{-1}) : 1710, 1610, 1530, 1350, 1250

1-(3-ニトロベンジリデン) アセトニルホスホン
酸ジシクロペンチルエステル

淡褐色油状物 (収率 52 %)

I R (film, cm^{-1}) : 1710, 1615, 1535, 1355, 1260

1-(3-ニトロベンジリデン) アセトニルホスホン
酸ジフェニルエステル

淡黄色結晶: 融点 108 ~ 11°C (エーテル) (収率 45 %)

I R (film, cm^{-1}) : 1710, 1615, 1535, 1355, 1255

1-(3-ニトロベンジリデン) アセトニルホスホン
酸ジ-2-メトキシエチルエステル

淡黄色油状物 (収率 44 %)

I R (film, cm^{-1}) : 1700, 1610, 1530, 1350, 1255

1-(3-ニトロベンジリデン) アセトニルホスホン
酸ジアリルエステル

淡黄色油状物 (収率 62 %)

I R (film, cm^{-1}) : 1705, 1615, 1535, 1355,

1250, 1050, 1000

1-(2-クロロベンジリデン) アセトニルホスホン
酸ジイソプロピルエステル

淡黄色油状物

I R (film, cm^{-1}) : 1705, 1615, 1260, 1055, 1000, 990

1-(3-クロロベンジリデン) アセトニルホスホン
酸ジイソプロピルエステル

淡黄色油状物

I R (film, cm^{-1}) : 1700, 1610, 1570, 1255, 1050, 1000

1-(2-シアノベンジリデン) アセトニルホスホン
酸ジイソプロピルエステル

淡黄色油状物

I R (film, cm^{-1}) : 2240, 1700, 1620, 1595, 1250, 1050, 1040, 1000, 990

1-(2-トリフルオロメチルベンジリデン) アセトニルホスホン
酸ジイソプロピルエステル

淡黄色油状物

I R (film, cm^{-1}) : 1710, 1615, 1580, 1320,

1260, 1175, 1120, 1050, 1035, 980

1-(3-トリフルオロメチルベンジリデン) アセト
ニルホスホン酸ジイソプロピルエステル

淡黄色油状物

IR (film, cm^{-1}): 1710, 1615, 1335, 1260,
1130, 1000

本発明化合物及びその薬理的に許容される塩類は、強い冠血管拡張作用、血圧降下作用等の血管拡張作用等を有し、かつ毒性が極めて弱いので、高血圧症心不全、不整脈、狭心症、心筋梗塞、脳血管障害、末梢循環障害等の循環器系の疾病の治療に広く活用することが期待できる。

本発明化合物及びその薬理的に許容される塩類のうち、代表的化合物について公知化合物であるジルチアゼムと比較した冠血管及び血圧に対する効果についての試験例を以下に示す。

1. 試験方法及び結果

a) 冠血管拡張作用

ランゲンドルフの方法に従って摘出モルモット心臓の定流量灌流標本に対する本発明化合物の冠動脈内投与による効果を検討した。冠血管拡張作用の強さは、本発明化合物各投与量 (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} g/heart) における灌流圧の低下率により評価した。結果は第1表に示した。

第1表

化合物 (実施番号)	冠血管拡張作用 (%)		
	10^{-7} g/heart	10^{-6}	10^{-5}
1	7.2	16.0	26.9
2	5.0	18.7	41.9
3	12.8	27.9	36.0
4	21.7	32.0	35.6
5	23.3	36.2	40.4
6	8.4	18.1	31.5
7	17.0	20.6	28.3
9	12.0	25.2	40.0
11	16.5	27.5	30.4
15	7.2	20.4	38.0
16	8.1	13.0	24.3
18	8.0	12.5	26.5
19	23.1	26.2	38.6
20 a	10.8	21.3	33.1
20 b	9.0	18.1	22.1
22	14.0	19.0	29.0
27	20.5	27.0	32.5
28	16.6	25.3	43.8
34	31.3	26.5	38.3
39	16.5	25.5	29.2

第2表

化合物 (実施例番号)	冠血管拡張作用 (%)		
	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}
41	3.7	18.8	33.2
44	9.4	16.2	28.3
45	10.2	27.5	31.5
47	8.1	13.3	28.5
48	25.3	34.5	35.7
50	12.0	24.4	31.1
52	18.1	28.0	37.0
60	11.5	19.2	38.0
62	17.8	23.1	42.6
63	18.9	17.0	30.7
65	30.2	41.5	45.7
ジルチアゼム	10.2	28.3	35.7

b) 降圧作用

無麻酔下に正常ラットを用い、大腿動脈の血圧を圧力トランジューサにより測定し、本発明化合物の各投与量 (3, 10, 30mg/kg) における経口投与後の血圧に対する作用を検討した。その結果を第2表に示す。降圧作用は平均動脈血圧の低下率 (%) で求め、最も低下率の激しかった時の血圧低下率で示した。

(Ⅶ) 式で示される化合物 ($R = H, OCH_3$ の2つ) について同様の試験を行ったところ、いずれも 30mg/kg で全く降圧作用を認めなかった。

化合物 (実施例番号)	降圧作用 (%)		
	3	10	30 mg/kg
2	10.9	16.6	31.7
5	23.5	30.1	49.2
11	12.2	17.6	36.1
15	6.5	11.0	22.4
19	13.0	22.8	43.0
20 a	7.2	8.3	20.0
22	8.1	26.0	38.6
27	12.5	36.7	49.0
34	21.2	33.7	50.4
44	12.7	18.8	37.9
46	18.3	24.2	39.8
48	24.1	47.6	48.3
50	18.0	27.1	50.0
60	20.6	28.5	50.1
62	18.3	32.0	45.6
63	12.1	14.2	33.3
65	13.2	20.9	47.8
ジルチアゼム	—	25.0	33.2

c) 急性毒性

本発明化合物の毒性は弱く、LD₅₀値はいずれも経口投与で400mg/kg以上であった。

本発明化合物は医薬として投与する場合、そのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば0.1%~99.5%、好ましくは0.5%~90%含有する医薬組成物として、人を含む動物に投与される。

担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、経口投与、組織内投与、局所投与、(経皮投与等)又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。例えば、注射剤が特に好ましい。

用量は、年齢、体重、等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、1日あたり、1~1000mg

の範囲が一般的である。場合によっては、これ以下で足りるしまた逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。多量に投与するときは、1日数回に分割して投与することが望ましい。

経口投与は固形または液状の用量単位、例えば末剤、散剤、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ドロップ剤、舌下錠その他の剤型によって行うことができる。

末剤は活性物質を適当な細かさすることにより製造される。散剤は活性物質を適当な細かさとし、次いで同様に細かくした医薬用担体、例えば澱粉、マンニトールの如き可食性炭水化物その他と混合することにより製造される。必要に応じ風味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料その他のものを混じても良い。

カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状となった末剤や散剤あるいは錠剤の項で述べるように顆粒化したものを、例えばゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造される。滑沢剤や流動化剤、例えばコロイド状

のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコールの如きものを粉末状態のものに混合し、然るのちに充填操作を行うこともできる。崩壊剤や可溶化剤、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウムを添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。

また、本品の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることができる。錠剤は粉末混合物を作り、顆粒化もしくはスラグ化し、次いで崩壊剤又は滑沢剤を加えたのち打錠することにより製造される。

粉末混合物は、適当に粉末化された物質を上述の希釈剤やベースと混合し、必要に応じ結合剤(たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、

アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなど)、溶解遅延化剤(たとえばパラフィンなど)、再吸収剤(たとえば四級塩)及び/又は吸着剤(たとえばベントナイト、カオリン、リン酸ジカルシウムなど)をも併用しても良い。粉末混合物は、まず結合剤たとえばシロップ、でんぷん糊、アラビアゴム、セルロース溶液又は高分子物質溶液で湿らせ、次いで篩を強勢通過させて顆粒とすることができる。このように粉末を顆粒化するかわりに、まず打錠機にかけたのち、得られる不完全な形態のスラグを破砕して顆粒にすることも可能である。

このようにして作られる顆粒は、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイルその他を添加することにより、互いに付着することを防ぐことができる。このように滑沢化された混合物を、次いで打錠する。また薬物は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、流動性の不活性担体と混合したのちに直接打錠しても良い。ジェラックの密閉被膜から成る

透明または半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆、及びワックスより成る膜上被覆の如きも用いる。

他の経口投与剤型、たとえば溶液、シロップ、エリキシルなどもまたその一定量が薬物の一定量を含有するように用量単位形態にすることができる。シロップは、化合物を適当な香味化水溶液に溶解して製造され、またエリキシルは非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造される。懸濁剤は化合物を非毒性担体中に分散させることにより処方される。可溶化剤や乳化剤（たとえばエトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類）、保存剤、風味賦与剤（たとえばペパミント油、サッカリン）その他もまた必要に応じ添加できる。

必要とあれば、経口投与のための用量単位処方マイクロカプセル化しても良い。該処方はまた被覆をしたり、高分子・ワックス等中にうめ込んだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

本発明化合物の製剤には、本発明に係る有効成分に加えて他の薬剤例えば、亜硝酸剤、 β 遮断剤、利尿降圧剤などを配合してもよく、又は併用しても良い。

以下に本発明化合物の製造に係る実施例を掲げるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

（以下余白）

非経口的投与は、皮下・筋肉内又は静脈内注射用としたところの液状用量単位形態たとえば溶液や懸濁剤の形態を用いることによって行いうる。これらのものは、化合物の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体たとえば水性や油性の媒体に懸濁し又は溶解し、次いで該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造される。あるいは化合物の一定量をバイアルにとり、然るのち該バイアルとその内容物を滅菌し密閉しても良い。投与直前に溶解又は混合するために、粉末又は凍結乾燥した有効成分に添えて、予備的のバイアルや担体を準備しても良い。注射液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加しても良い。さらに安定剤、保存剤、乳化剤の如きものを併用することもできる。

直腸投与は、化合物を低融点の水に可溶又は不溶の固体たとえばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級エステル類（たとえばパルミチン酸ミリスチルエステル）及びそれらの混合物を混じた坐剤を用いることによって行いうる。

実施例 1

1-(3-ニトロベンジリデン) アセトニルホスホン酸ジメチルエステル 1.85g と 3-アミノクロトン酸メチルエステル 0.75 g にイソプロパノール 25ml を加えて 4 時間還流下に攪拌する。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物にエーテルを加えて結晶化する。析出する結晶を濾取し、酢酸エチルより再結晶して淡黄色の 5-ジメトキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル 1.08 g を得る。（収率 42%）

融点 221~3 °C。

I R スペクトル (KBr, cm^{-1}) : 3300, 3240, 1708, 1650, 1535, 1355

NMR スペクトル (CDCl_3 , δ) : 2.31 (3H, d, $J=2.5\text{Hz}$) 2.36 (3H, s) 3.35 (3H, d, $J=11\text{Hz}$) 3.54 (3H, d, $J=10\text{Hz}$) 3.65 (3H, s) 4.80 (1H, d, $J=10\text{Hz}$) 6.01 (1H, d, $J=5\text{Hz}$) 7.37 (1H, t, $J=8\text{Hz}$) 7.61~7.68 (1H, m) 7.96~8.04 (1H, m) 8.11 (1H,

1, J = 2Hz)

元素分析値 (C₁₇H₂₁N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 51.52 H : 5.34 N : 7.07

実測値 (%) C : 51.48 H : 5.57 N : 6.98

実施例 2

1-(3-ニトロベンジリデン) アセトニルホスホン酸ジメチルエステル 3.42g と 3-アミノクロトン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステル 3.13 g をイソプロパノール 50ml に加えて 4 時間還流下に攪拌する。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解する。これに 5% 塩酸水溶液を加えて分液し、下層にクロロホルムを加えて分液、クロロホルム層を 5% 炭酸カリ水溶液で洗浄後水洗し、乾燥する。クロロホルム溶液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100g, 溶出液酢酸エチル) に付し精製して結晶を得、酢酸エチル-エーテル混媒から再結晶して淡黄色の 5-ジメトキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(

3-ニトロフェニル) -1,4-ジヒドロピリジン-3-

カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステル 1.28 g を得る。(収率 20%)

融点 101~3 °C。

IR スペクトル (KBr, cm⁻¹) : 3380, 3250,

3100, 1705, 1650, 1535, 1350

NMR スペクトル (CDCl₃, δ) : 2.20 (3H, s)

2.31 (3H, d, J = 2.5 Hz) 2.35 (3H, s)

2.60~2.68 (2H, m) 3.33 (3H, d, J = 11Hz)

3.50 (2H, d, J = 2Hz) 3.54 (3H, d, J = 11

Hz) 4.13~4.21 (2H, m) 4.82 (1H, d, J =

10Hz) 6.10 (1H, d, J = 5Hz) 7.26 (5H, s

) 7.33 (1H, t, J = 8Hz) 7.69 (1H, d, J =

8Hz) 7.95~8.01 (1H, m) 8.12 (1H, t, J = 2Hz)

元素分析値 (C₂₆H₃₂N₃O₇Pとして)

計算値 (%) C : 58.97 H : 6.09 N : 7.94

実測値 (%) C : 58.92 H : 6.40 N : 7.94

実施例 3

1-(3-ニトロベンジリデン) アセトニルホスホン酸ジイソプロピルエステル 5.1 g と 3-アミノクロトン酸 2-n-プロポキシエチルエステル 2.69 g をイソプロパノール 20ml に加えて 8 時間還流下に攪拌する。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物にエーテルを加えて結晶化し、濾取して、酢酸エチル-エーテル混媒から再結晶して淡黄色の 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジイソプロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-n-プロポキシエチルエステル 5.38 g を得る。(収率 72%)

融点 125~6 °C。

IR スペクトル (KBr, cm⁻¹) : 3290, 3230,

3110, 1695, 1645, 1535, 1350, 1240, 1210, 980

NMR スペクトル (CDCl₃, δ) : 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz) 0.95 (3H, d = 6.2 Hz) 1.13 (3H, d, J = 5.0 Hz)

1.15 (3H, d, J = 8.0 Hz)

1.26 (3H, d, J = 6.2 Hz) 1.48~1.62 (2H, m)

2.31 (3H, d, J = 2.5 Hz) 2.35 (3H, s) 3.34~

3.42 (2H, m) 3.59 (2H, t, J = 5Hz) 4.15~

4.22 (2H, m) 4.29~4.50 (2H, m) 4.91 (1H, d, J = 11.2Hz) 6.10 (1H, d, J = 5Hz) 7.35 (1H, t, J = 7.8Hz) 7.71 (1H, d, J = 7.8Hz) 7.96~8.02 (1H, m) 8.12 (1H, t, J = 2Hz)

元素分析値 (C₂₅H₃₇N₂O₈Pとして)

計算値 (%) C : 57.25 H : 7.11 N : 5.34

実測値 (%) C : 57.10 H : 7.21 N : 5.34

実施例 4

アセトニルホスホン酸ジイソプロピルエステル 2.44g, 3-アミノクロトン酸メチルエステル 1.15g, m-ニトロベンツアルデヒド 1.51g をイソプロパノール 10ml に溶解し、これに 290mg のピペリジン酢酸塩を加えて還流下に 16 時間攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し残留物にエーテルを加えて析出する結晶を濾取、エーテル洗浄、水洗、乾燥する。粗結晶を酢酸エチルから再結晶して淡黄色の 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジイソプロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン

-3- カルボン酸メチルエステルを1.57g 得る。

(収率34%) : 融点 205 ~ 7 °C

I R スペクトル (KBr, cm^{-1}) : 3270, 3200, 3080, 1705, 1645, 1530, 1500, 1350, 1240, 975
 NMR スペクトル (CDCl_3 , δ) : 0.99 (3H, d, $J=6.2$ Hz) 1.11 (3H, d, $J=6.2$ Hz) 1.16 (3H, d, $J=6.2$ Hz) 1.25 (3H, d, $J=6.2$ Hz) 2.29 (3H, d, $J=2.5$ Hz) 2.35 (3H, s) 3.65 (3H, s) 4.20~4.40 (1H, m) 4.40~ 4.58 (1H, m) 4.90 (1H, d, $J=10.3$ Hz) 5.83 (1H, d, $J=5$ Hz) 7.36 (1H, t, $J=7.8$ Hz) 7.67 (1H, d, $J=7.8$ Hz) 7.97~8.03 (1H, m) 8.13 (1H, t, $J=2$ Hz)

元素分析値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値 (%) C : 55.75 H : 6.46 N : 6.19

実測値 (%) C : 55.39 H : 6.68 N : 6.21

実施例 5

アセトニルホスホン酸ジイソプロピルエステル

2.22g と m-ニトロベンツアルデヒド 1.51g をイ

ソプロパノール 10ml に加え、これにピペリジン酢酸塩 300mg を加えて 3 時間還流下に攪拌する。次いで 3- アミノクロトン酸 2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステル 2.48g を加えてさらに 5 時間還流下に攪拌する。反応混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解する。1N-NaOH 水溶液、次いで酸性亜硫酸ソーダ水溶液で洗浄後水洗し、更に 1N-塩酸水溶液を加えて分液し、下層にクロロホルムを加えて分液、クロロホルム層を 5% 炭酸カリ水溶液で洗浄後水洗し、乾燥する。クロロホルム溶液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100g, 溶出液酢酸エチル) に付し精製して結晶を得、酢酸エチルから再結晶して淡黄色の 2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -5- ジイソプロピルホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステル 3.04 g を得る。

融点 113 ~ 5 °C

塩酸塩 : 融点 119 °C。

I R スペクトル (KBr, cm^{-1}) : 3270, 3210, 3080, 1700, 1645, 1530, 1500, 1355, 1235, 1215, 975
 NMR スペクトル (CDCl_3 , δ) : 0.96 (3H, d, $J=6.2$ Hz) 1.24 (3H, d, $J=6$ Hz) 2.19 (3H, s) 2.30 (3H, d, $J=2.5$ Hz) 2.34 (3H, s) 2.64 (2H, t, $J=6$ Hz) 3.49 (2H, s) 4.14~4.24 (2H, m) 4.26~4.60 (2H, m) 4.91 (1H, d, $J=10.1$ Hz) 5.79 (1H, d, $J=5$ Hz) 7.20~7.35 (6H, m) 7.69 (1H, d, $J=8$ Hz) 7.95~8.00 (1H, m) 8.13 (1H, t, $J=1$ Hz)

元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値 (%) C : 61.53 H : 6.88 N : 7.18

実測値 (%) C : 61.32 H : 7.06 N : 7.14

以下実施例 1 ~ 5 と同様にして、実施例 6 ~ 62 の化合物を得ることができた。

実施例 6

5-ジメトキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸エチルエステル

融点 : 155 ~ 7 °C

元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値 (%) C : 52.69 H : 5.65 N : 6.83

実測値 (%) C : 52.77 H : 5.85 N : 6.82

実施例 7

5-ジメトキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸イソプロルエステル

融点 : 171 ~ 2 °C

元素分析値 ($\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値 (%) C : 53.77 H : 5.94 N : 6.60

実測値 (%) C : 53.73 H : 6.09 N : 6.49

実施例 8

5-ジエトキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-

(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロ-ピリジン
-3-カルボン酸メチルエステル

融点: 179~81℃

元素分析値 (C₁₉H₂₅N₂O₇Pとして)

計算値(%) C: 53.77 H: 5.94 N: 6.60

実測値(%) C: 53.56 H: 6.04 N: 6.41

実施例 9

5-ジエトキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-
(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-
3-カルボン酸エチルエステル

融点: 135~7℃

元素分析値 (C₂₀H₂₇N₂O₇Pとして)

計算値(%) C: 54.79 H: 6.21 N: 6.39

実測値(%) C: 54.44 H: 6.45 N: 6.23

実施例 10

5-ジエトキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-
(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロ-ピリジン
-3-カルボン酸イソプロピルエステル

元素分析値 (C₂₂H₃₁N₂O₇Pとして)

計算値(%) C: 56.65 H: 6.70 N: 6.01

実測値(%) C: 56.29 H: 6.89 N: 5.96

実施例 13

2-6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジ
イソプロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリ
ジン-3-カルボン酸イソプロピルエステル

融点 134 ~ 6℃

元素分析値 (C₂₃H₃₃N₂O₇Pとして)

計算値(%) C: 57.49 H: 6.92 N: 5.83

実測値(%) C: 57.31 H: 7.09 N: 5.78

実施例 14

2-6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジ
イソプロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリ
ジン-3-カルボン酸2-ジメチルアミノエチルエ
ステル

融点 122 ~ 3℃

融点: 151~20℃

元素分析値 (C₂₁H₂₉N₂O₇Pとして)

計算値(%) C: 55.75 H: 6.46 N: 6.19

実測値(%) C: 55.44 H: 6.64 N: 6.04

実施例 11

5-ジエトキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-
(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロ-ピリジン
-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ
)エチルエステル

融点 77~9℃

元素分析値 (C₂₈H₃₆N₃O₇Pとして)

計算値(%) C: 60.32 H: 6.51 N: 7.54

実測値(%) C: 60.07 H: 6.65 N: 7.35

実施例 12

2-6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジ
イソプロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリ
ジン-3-カルボン酸エチルエステル

融点 152 ~ 4℃

元素分析値 (C₂₄H₃₆N₃O₇Pとして)

計算値(%) C: 56.57 H: 7.12 N: 8.25

実測値(%) C: 56.35 H: 7.13 N: 8.05

実施例 15

2-6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジ
イソプロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリ
ジン-3-カルボン酸2-ベンジルオキシエチルエ
ステル

融点 94~5℃

元素分析値 (C₂₉H₃₇N₂O₈Pとして)

計算値(%) C: 60.83 H: 6.51 N: 4.89

実測値(%) C: 60.57 H: 6.78 N: 4.98

実施例 16

2-6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジ
イソプロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリ
ジン-3-カルボン酸2-フェノキシエチルエ
ステル

元素分析値 (C₂₈H₃₅N₂O₈Pとして)

計算値 (%) C : 60.21 H : 6.32 N : 5.02

実測値 (%) C : 60.17 H : 6.55 N : 5.08

実施例 17

2-6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジ
イソプロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリ
ジン-3-カルボン酸アリールエステル

融点 145 ~ 6℃

元素分析値 (C₂₃H₃₁N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 57.74 H : 6.53 N : 5.85

実測値 (%) C : 57.56 H : 6.64 N : 5.70

実施例 18

2-6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジ
イソプロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリ
ジン-3-カルボン酸シクロペンチルエステル

融点 153 ~ 4℃

元素分析値 (C₂₅H₃₅N₂O₇Pとして)

元素分析値 (C₃₆H₄₄N₃O₇Pとして)

計算値 (%) C : 65.34 H : 6.70 N : 6.35

実測値 (%) C : 65.10 H : 6.69 N : 6.24

他の異性体

b) 融点 101 ~ 3℃

元素分析値 (C₃₆H₄₄N₃O₇Pとして)

計算値 (%) C : 65.34 H : 6.70 N : 6.35

実測値 (%) C : 65.01 H : 6.82 N : 6.18

実施例 21

2-6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジ
-n-プロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリ
ジン-3-カルボン酸エチルエステル

融点 125 ~ 6℃

元素分析値 (C₂₂H₃₂N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 56.64 H : 6.70 N : 6.01

実測値 (%) C : 56.47 H : 6.84 N : 6.02

実施例 22

2-6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジ

計算値 (%) C : 59.28 H : 6.96 N : 5.53

実測値 (%) C : 59.05 H : 7.11 N : 5.36

実施例 19

2-6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジ
イソプロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリ
ジン-3-カルボン酸N-ベンジル-4-ビベリジニル
エステル

融点 186 ~ 7℃

元素分析値 (C₃₂H₄₂N₃O₇Pとして)

計算値 (%) C : 62.83 H : 6.92 N : 6.87

実測値 (%) C : 62.68 H : 7.16 N : 6.68

実施例 20

2-6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジ
イソプロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリ
ジン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルア
ミノ)-1-フェニルエチルエステル:ジアステレ
オマーに基づく異性体を単離

a) 融点 148 ~ 9℃

-n-プロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリ
ジン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルア
ミノ)エチルエステル:淡黄色油状物

ピクレート:融点 104 ~ 5℃

元素分析値

(C₃₀H₄₀N₃O₇P・C₆H₃N₃O₇として)

計算値 (%) C : 53.07 H : 5.32 N : 10.31

実測値 (%) C : 53.92 H : 5.35 N : 10.27

実施例 23

2-6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジ
-n-プロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリ
ジン-3-カルボン酸2-n-プロポキシエチルエス
テル

融点 80 ~ 1℃

元素分析値 (C₂₅H₃₇N₂O₈Pとして)

計算値 (%) C : 57.25 H : 7.11 N : 5.34

実測値 (%) C : 57.10 H : 7.19 N : 5.35

実施例 24

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジ
-n-プロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリ
ジ-3-カルボン酸メチルエステル

融点 174 ~ 5°C

元素分析値 (C₂₁H₂₉N₂O₇P として)

計算値 (%) C : 55.75 H : 6.46 N : 6.19

実測値 (%) C : 55.51 H : 6.64 N : 6.20

実施例 25

5-ジイソプロトキシホスフィニル-2,6-ジメチル
-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジ
ン-3-カルボン酸メチルエステル

融点 177 ~ 8°C

元素分析値 (C₂₃H₃₃N₂O₇P として)

計算値 (%) C : 57.49 H : 6.92 N : 5.83

実測値 (%) C : 57.31 H : 7.19 N : 5.90

実施例 26

5-ジイソプロトキシホスフィニル-2,6-ジメチル
-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジ

ン-3-カルボン酸2-ジメチルアミノエチルエステ
ル

融点 148.5 ~ 9.5 °C

元素分析値 (C₂₆H₄₀N₃O₇P として)

計算値 (%) C : 58.09 H : 7.50 N : 7.82

実測値 (%) C : 58.34 H : 7.71 N : 7.96

実施例 29

5-ジイソプロトキシホスフィニル-2,6-ジメチル
-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジ
ン-3-カルボン酸2-n-プロポキシエチルエステ
ル

融点 103 ~ 4°C

元素分析値 (C₂₇H₄₁N₂O₈P として)

計算値 (%) C : 58.69 H : 7.48 N : 5.07

実測値 (%) C : 58.70 H : 7.60 N : 5.19

実施例 30

5-ジイソプロトキシホスフィニル-2,6-ジメチル
-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジ

ン-3-カルボン酸エチルエステル

融点 148 ~ 9°C

元素分析値 (C₂₄H₃₅N₂O₇P として)

計算値 (%) C : 58.29 H : 7.13 N : 5.66

実測値 (%) C : 57.93 H : 7.41 N : 5.67

実施例 27

5-ジイソプロトキシホスフィニル-2,6-ジメチル
-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジ
ン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルアミ
ノ)エチルエステル：淡黄色油状物

ビクレート融点 104 ~ 6°C

元素分析値

(C₃₂H₄₄N₃O₇P · C₈H₃N₃O₇ として)

計算値 (%) C : 54.16 H : 5.62 N : 9.97

実測値 (%) C : 53.88 H : 5.69 N : 9.89

実施例 28

5-ジイソプロトキシホスフィニル-2,6-ジメチル
-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジ

ン-3-カルボン酸N-ベンジル-4-ピペリジニルエ
ステル

融点 153 ~ 4°C

元素分析値 (C₃₄H₄₆N₃O₇P として)

計算値 (%) C : 63.84 H : 7.25 N : 6.57

実測値 (%) C : 63.66 H : 7.32 N : 6.53

実施例 31

5-ジイソプロトキシホスフィニル-2,6-ジメチル
-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジ
ン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルアミ
ノ)-1-フェニルエチルエステル：淡黄色油状物
(ジアステレオマー混合物として)、ビクレート
：融点 122 ~ 8°C

元素分析値

(C₃₈H₄₈N₃O₇P · C₆H₃N₃O₇ として)

計算値 (%) C : 57.51 H : 5.59 N : 9.15

実測値 (%) C : 57.38 H : 5.63 N : 9.22

実施例 32

5-ジ-n-ブトキシホスフィニル-2,6-ジメチル
-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジ
ン-3-カルボン酸メチルエステル

融点 152 ~ 4°C

元素分析値 (C₂₃H₃₃N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 57.49 H : 6.92 N : 5.83

実測値 (%) C : 57.51 H : 6.99 N : 5.85

実施例 33

5-ジ-n-ブトキシホスフィニル-2,6-ジメチル
-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジ
ン-3-カルボン酸エチルエステル

融点 107 ~ 9°C

元素分析値 (C₂₄H₃₅N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 58.29 H : 7.13 N : 5.66

実測値 (%) C : 58.31 H : 7.24 N : 5.66

実施例 34

5-ジ-n-ブトキシホスフィニル-2,6-ジメチル
-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジ

ン-3-カルボン酸 2-ジメチルアミノエチルエス
テル : 融点 101 ~ 3°C

元素分析値 (C₂₆H₄₀N₃O₇Pとして)

計算値 (%) C : 58.09 H : 7.50 N : 7.82

実測値 (%) C : 57.76 H : 7.85 N : 7.85

実施例 37

5-ジ-sec-ブトキシホスフィニル-2,6-ジメチ
ル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリ
ジン-3-カルボン酸メチルエステル :

融点 164 ~ 6°C

元素分析値 (C₂₃H₃₃N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 57.49 H : 6.92 N : 5.83

実測値 (%) C : 57.25 H : 7.13 N : 5.74

実施例 38

5-ジ-sec-ブトキシホスフィニル-2,6-ジメチ
ル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリ
ジン-3-カルボン酸エチルエステル :

融点 150 ~ 2°C

ン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルア
ミノ)エチルエステル 淡黄色油状物

ビクレート : 融点 101 ~ 3°C

元素分析値

(C₃₂H₄₄N₃O₇P・C₆H₃N₃O₇として)

計算値 (%) C : 54.15 H : 5.62 N : 9.97

実測値 (%) C : 54.20 H : 5.68 N : 10.09

実施例 35

5-ジ-n-ブトキシホスフィニル-2,6-ジメチル
-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジ
ン-3-カルボン酸 2-n-プロポキシエチルエス
テル : 融点 94 ~ 6°C

元素分析値 (C₂₇H₄₁N₂O₈Pとして)

計算値 (%) C : 58.68 H : 7.48 N : 5.07

実測値 (%) C : 58.31 H : 7.69 N : 5.10

実施例 36

5-ジ-n-ブトキシホスフィニル-2,6-ジメチル
-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジ

元素分析値 (C₂₄H₃₅N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 58.29 H : 7.13 N : 5.66

実測値 (%) C : 58.13 H : 7.18 N : 5.68

実施例 39

5-ジ-sec-ブトキシホスフィニル-2,6-ジメチ
ル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリ
ジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチル
アミノ)エチルエステル : 融点 114 ~ 6°C

元素分析値 (C₃₂H₄₄N₃O₇Pとして)

計算値 (%) C : 62.63 H : 7.23 N : 8.85

実測値 (%) C : 62.37 H : 7.46 N : 6.77

実施例 40

5-ジ-sec-ブトキシホスフィニル-2,6-ジメチ
ル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリ
ジン-3-カルボン酸 2-n-プロポキシエチルエス
テル :

融点 104 ~ 6°C

元素分析値 (C₂₇H₄₁N₂O₈Pとして)

計算値 (%) C : 58.68 H : 7.48 N : 5.07

実測値 (%) C : 58.53 H : 7.75 N : 5.06

実施例 41

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジイソペンチルオキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 160~ 1℃

元素分析値 (C₂₅H₃₇N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 59.04 H : 7.33 N : 5.51

実測値 (%) C : 58.98 H : 7.52 N : 5.54

実施例 42

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジイソペンチルオキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 淡黄色油状物
ビクレート: 融点 117.5~ 8℃

元素分析値

(C₃₄H₄₈N₃O₇P · C₆H₃O₇として)

計算値 (%) C : 55.43 H : 5.47 N : 9.70

実測値 (%) C : 55.30 H : 5.32 N : 9.52

実施例 45

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジネオペンチルオキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 241~ 2℃

元素分析値 (C₂₅H₃₇N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 59.04 H : 7.33 N : 5.51

実測値 (%) C : 58.82 H : 7.60 N : 5.33

実施例 46

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジネオペンチルオキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 淡黄色油状物

IR (film, cm⁻¹) 3290, 3230, 3100, 1700, 1655, 1535, 1350, 1240, 1220, 980,

計算値 (%) C : 55.17 H : 5.90 N : 9.65

実測値 (%) C : 54.93 H : 5.82 N : 9.53

実施例 43

5-ジシクロペンチルオキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 202~ 4℃

元素分析値 (C₂₅H₃₃N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 59.52 H : 6.59 N : 5.55

実測値 (%) C : 59.24 H : 6.58 N : 5.58

実施例 44

5-ジシクロペンチルオキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 淡黄色油状物
ビクレート: 融点 103~ 5℃

元素分析値

(C₃₄H₄₄N₃O₇P · C₆H₃N₃O₇として)

実施例 47

5-ジアリルオキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 164~ 6℃

元素分析値 (C₂₁H₂₅N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C : 56.25 H : 5.62 N : 6.25

実測値 (%) C : 56.12 H : 5.67 N : 6.09

実施例 48

5-ジアリルオキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 淡黄色油状物
ビクレート: 融点 136~ 8℃

元素分析値

(C₃₀H₃₆N₃O₇P · C₆H₃N₃O₇ · ½ H₂Oとして)

計算値 (%) C : 53.34 H : 4.85 N : 10.37

実測値 (%) C : 53.42 H : 4.86 N : 10.13

実施例 49

5- ジ (2-メトキシエトキシ) ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 144 ~ 6℃

元素分析値 (C₂₁H₂₉N₂O₉P として)

計算値 (%) C: 52.07 H: 6.03 N: 5.78

実測値 (%) C: 51.73 H: 6.26 N: 5.79

実施例 50

5- ジ (2-メトキシエトキシ) ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステル:

淡黄色油状物

IR (film, cm⁻¹): 3240, 3200, 3085, 1700, 1530, 1350, 1240, 1220, 1095, 1035, 965, 845

実施例 51

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-

ジ-3-カルボン酸メチルエステル

融点 174 ~ 5℃

元素分析値 (C₂₁H₂₉ClN₂O₅P として)

計算値 (%) C: 57.07 H: 6.61 N: 3.16

実測値 (%) C: 57.06 H: 6.85 N: 3.31

実施例 54

4-(2-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-ジイソプロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステル: 淡黄色油状物

IR (film, cm⁻¹): 3300, 3250, 1700, 1650, 1605, 1505, 1220, 990

実施例 55

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-ジイソプロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル

融点 176 ~ 8℃

元素分析値 (C₂₁H₂₉ClN₂O₅P として)

ジフェノキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 193 ~ 5℃

元素分析値 (C₂₇H₂₅N₂O₇P として)

計算値 (%) C: 62.31 H: 4.84 N: 5.38

実測値 (%) C: 62.19 H: 4.78 N: 5.30

実施例 52

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ジフェノキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステル

融点 130 ~ 5℃

元素分析値 (C₃₆H₃₆N₃O₇P として)

計算値 (%) C: 66.15 H: 5.55 N: 6.43

実測値 (%) C: 66.18 H: 5.45 N: 6.36

実施例 53

4-(2-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-ジイソプロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリ

ジン-3-カルボン酸メチルエステル

融点 174 ~ 5℃

元素分析値 (C₂₁H₂₉ClN₂O₅P として)

計算値 (%) C: 57.07 H: 6.61 N: 3.16

実測値 (%) C: 57.19 H: 6.69 N: 3.10

実施例 56

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-ジイソプロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステル: 淡黄色油状物

ピクレート: 融点 130 ~ 4℃

元素分析値

(C₃₀H₄₀ClN₂O₅P · C₆H₃N₃O₇ として)

計算値 (%) C: 53.76 H: 5.38 N: 8.70

実測値 (%) C: 53.56 H: 5.41 N: 8.61

実施例 57

4-(2-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-5-ジイソプロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル

融点 162 ~ 4℃

元素分析値 (C₂₂H₂₉N₂O₅P として)

計算値 (%) C : 61.10 H : 6.75 N : 6.47
 実測値 (%) C : 61.07 H : 6.82 N : 6.36

実施例 58

4-(2-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-5-ジイソプロポキシホスフィニル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル：淡黄色油状物
 IR (film, cm^{-1}) : 3300, 3240, 2250, 1700, 1650, 1510, 1240, 990

実施例 59

2,6-ジメチル-5-ジイソプロポキシホスフィニル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル
 融点 142 ~ 5℃
 元素分析値
 ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ として)
 計算値 (%) C : 54.54 H : 6.24 N : 2.89
 実測値 (%) C : 54.69 H : 6.59 N : 2.96

2,6-ジメチル-5-ジイソプロポキシホスフィニル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル：淡黄色油状物

ビクレート：融点 114 ~ 7℃

元素分析値

($\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{P} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 (%) C : 52.48 H : 5.24 N : 8.27

実測値 (%) C : 52.46 H : 5.39 N : 8.25

実施例 63

5-ジエトキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルエステル

融点 127 ~ 30℃

元素分析値 ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値 (%) C : 54.79 H : 6.21 N : 6.39

実測値 (%) C : 54.76 H : 6.28 N : 6.22

実施例 60

2,6-ジメチル-5-ジイソプロポキシホスフィニル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル：淡黄色油状物

IR (film, cm^{-1}) : 3290, 3240, 1700, 1645, 1500, 1230, 990

実施例 61

2,6-ジメチル-5-ジイソプロポキシホスフィニル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル
 融点 191 ~ 2.5℃

元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ として)

計算値 (%) C : 55.57 H : 6.14 N : 2.94

実測値 (%) C : 55.65 H : 6.20 N : 2.78

実施例 62

実施例 64

2,6-ジメチル-5-ジイソ (1-メチルブトキシ)ホスフィニル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル
 融点 160 ~ 1℃

元素分析値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値 (%) C : 59.04 H : 7.33 N : 5.51

実測値 (%) C : 58.87 H : 7.48 N : 5.31

実施例 65

2,6-ジメチル-5-ジイソ (1-メチルブトキシ)ホスフィニル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル：淡黄色油状物

IR (film, cm^{-1}) : 3290, 3225, 3100, 1700, 1650, 1530, 1500, 1350, 1240, 1220, 975

実施例 66

5-ジ (2-エトキシエトキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒ

ドロピリジン-3- カルボン酸メチルエステル

融点 129 ~ 31℃

元素分析値 (C₂₃H₃₃N₂O₉P として)

計算値 (%) C : 53.90 H : 6.49 N : 5.47

実測値 (%) C : 53.66 H : 6.72 N : 5.59

実施例 67

5-ジ (2-エトキシエトキシ) ホスフィニル-2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4-ジヒドロピリジン-3- カルボン酸 2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステル

融点 51 ~ 52℃

元素分析値 (C₃₂H₄₄N₃O₉P として)

計算値 (%) C : 59.53 H : 6.87 N : 6.51

実測値 (%) C : 59.84 H : 6.98 N : 6.52

実施例 68

5-ジアリルオキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4-ジヒドロピリジン-3- カルボン酸メチルエステル

計算値 (%) C : 52.95 H : 5.93 N : 2.94

実測値 (%) C : 53.12 H : 6.09 N : 3.04

実施例 71

4- (2,3-ジクロロフェニル) -2,6-ジメチル-5-ジイソプロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3- カルボン酸 2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステル

融点 109 ~ 11℃

元素分析値 (C₃₀H₃₉Cl₂N₂O₅P として)

計算値 (%) C : 59.12 H : 6.49 N : 4.60

実測値 (%) C : 59.15 H : 6.55 N : 4.79

実施例 72

2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -5-ジ (テトラヒドロフルフリルオキシ) ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3- カルボン酸メチルエステル

融点 170 ~ 1℃

元素分析値 (C₂₅H₃₃N₂O₉P として)

融点 94 ~ 6℃

元素分析値 (C₂₄H₃₂N₃O₇P として)

計算値 (%) C : 57.02 H : 6.38 N : 8.31

実測値 (%) C : 56.80 H : 6.38 N : 8.35

実施例 69

5-ジアリルオキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4-ジヒドロピリジン-3- カルボン酸 2-n-プロポキシエチルエステル

融点 91 ~ 3℃

元素分析値 (C₂₅H₃₃N₂O₈P として)

計算値 (%) C : 57.69 H : 6.39 N : 5.38

実測値 (%) C : 57.54 H : 6.52 N : 5.47

実施例 70

4- (2,3-ジクロロフェニル) -2,6-ジメチル-5-ジイソプロポキシホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3- カルボン酸メチルエステル

融点 181 ~ 4℃

元素分析値 (C₂₁H₂₈Cl₂N₂O₅P として)

計算値 (%) C : 55.97 H : 6.20 N : 5.22

実測値 (%) C : 55.76 H : 6.22 N : 5.33

実施例 73

2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -5-ジ (テトラヒドロフルフリルオキシ) ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3- カルボン酸 2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステル :

淡黄色油状物

IR (film, cm⁻¹) : 3290, 3230, 3100, 1700, 1680, 1650, 1530, 1500, 1350, 1240, 1210, 1030

出願人 日本新薬株式会社

代理人 弁理士 片岡 宏

手続補正書 (自発)

昭和58年3月25日

特許庁長官 若杉 和夫 殿

1. 事件の表示

昭和58年3月4日付提出の特許願

(願番通知未受領)

2. 発明の名称

ジヒドロピリジン誘導体及びその製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 (415) 日本新薬株式会社

取締役社長 森 下 弘

4. 代理人

居所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136) 弁理士 片 岡 宏



5. 補正の対象

明細書の特許請求の範囲の欄、及び発明の詳細な説明の欄



6. 補正の内容

(1) 明細書第1頁以下の特許請求の範囲の欄を、別紙の通りに訂正する。

(2) 明細書第12頁第8行の

「ここに、 R^1 、 R^2 は、…」

から、明細書第14頁第9行の

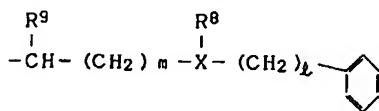
「…ルスルホニル基を表わす。」

までの文を、以下のように訂正する。

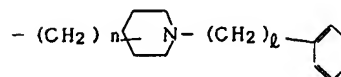
「ここに、 R^1 、 R^2 は、同一若しくは異なって、分枝しているか若しくは分枝していない鎖状の、環状の若しくはこれら鎖状及び環状の結合した、0～4個の不飽和結合を有する、ハロゲン、アルコキシ基若しくはその両方で置換されているか若しくは置換されていない、炭素数1～10の炭化水素残基、アルキル基で置換されているか若しくは置換されていないテトラヒドロフルフリル基、又は、水素を表わす。

 R^3 は低級アルキル基を表わす。

R^4 は、分枝しているか若しくは分枝していない鎖状の、環状の若しくはこれら鎖状及び環状の結合した、0～4個の不飽和結合を有する、アルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、アミノ基若しくはアルキル置換アミノ基で置換されているか若しくは置換されていない、炭素数1～10の炭化水素残基、



(ここに、 X は N 又は O を表わす。 R^8 は、 X が N のときは低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わし、 X が O のときは存在しない。 R^9 は水素、アルキル基、又は、アルキル基で置換されているか若しくは置換されていないフェニル基を表わす。 l は0～2の整数を表わす。 m は1～4の整数を表わす。);



(ここに、 l は前記と同じ。 n は0～2の整数を表わす。);

又は、水素を表わす。

 R^5 は低級アルキル基を表わす。

R^6 、 R^7 は、同一若しくは異なって、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又は、アルキルスルホニル基を表わす。」

(3) 明細書第15頁第8行の、「フェニル基等の」のあとに、「、」を挿入する。

(4) 明細書第16頁下から7行目の「としては、」のまえに、「(ここに X 、 m 、 l 、 R^8 及び R^9 は前記と同じ)」を挿入する。

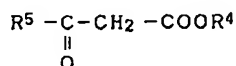
(5) 明細書第17頁第1行の化学構造式のあとに、「(ここに n 及び l は前記と同じ)」を挿入する。

(6) 明細書第27頁第3行の「化合物」のまえに、
「塩類」を挿入する。

(7) 明細書第28頁下から6行の「前記と同じ。」
のあとに、「なお、(Ⅲ-N)は(Ⅲ)のエナミ
エステルを意味する。以下同様。」を挿入する。

(8) 明細書第30頁第7行に、「(Ⅲ)」とあるの
を、

「
(Ⅲ)

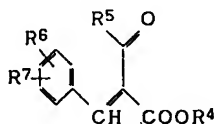


」

に訂正する。

(9) 明細書第30頁第9行に、「(Ⅵ)」とあるの
を、

「
(Ⅵ)



」

(13) 明細書第40頁に掲げる第1表の左欄に、

「化合物
(実施番号)」

とあるのを、

「化合物
(実施例番号)」

に訂正する。

(14) 明細書第41頁下から10行目から、下から4
行目までに、

「無麻酔下に正常ラットを用い、大腿動脈の血圧を圧
カトランジュースにより測定し、本発明化合物の各
投与量(3, 10, 30mg/kg)における経口投与後の
血圧に対する作用を検討した。その結果を第2表に
示す。降圧作用は平均動脈血圧の低下率(%)で求
め、最も低下率の激しかった時の血圧低下率で示し
た。」

とあるのを、

「正常血圧ラットを用い、無麻酔下で大腿動脈の血圧
を圧カトランジュースにより測定した。本発明化
合物の降圧作用は以下のように評価した。即ち、本

に訂正する。

(10) 明細書第31頁第13行から第18行までに、

「ができる。(例えば、D. Borrmann "Umsetzung
von Diketen mit Alkoholen, Phenolen und Melcap-
lanen" in Houben-Weyl, Methoden der Organ-
ischen Chemie Vol. VII 4, 230 (1968), Y. Oik-
awa, K. Sugano and O. Yonemitsu, J. Org. Chem.,
43, 2087 (1978) 参照。)」

とあるのを、

「ができる。(例えば、D. Borrmann "Umsetzung
von Diketen mit Alkoholen, Phenolen und
Melcaplanen" in Houben-Weyl, Methoden der
Organischen Chemie Vol. VII / 4, 230 (1968), Y.
Oikawa, K. Sugano and O. Yonemitsu, J. Org.
Chem., 43, 2087 (1978) 参照。)」

に訂正する。

(11) 明細書第33頁第3行に「Kneovenagel」とあ
るのを、「Knoevenagel」に訂正する。

(12) 明細書第39頁第10行の、「高血圧症」のあ
とに、「」を挿入する。

発明化合物を投与量を変えて(3, 10, 30mg/kg)
経口投与し、各投与量における血圧に対する作用を
経時的に測定し、その各群の平均動脈血圧の低下率
(%)が最も激しかった時の血圧低下率で評価した。
その結果を第2表に示す。」

に訂正する。

(15) 明細書第43頁第3行の「経口投与で」のまえ
に、「ラットに於ける」を挿入する。

(16) 明細書第55頁第11行に、「J=5Hz)」と
あるのを、「J=5Hz)」に訂正する。

(17) 明細書第55頁第12行に、「J=7.8Hz)」
とあるのを、「J=7.8Hz)」に訂正する。

(18) 明細書第58頁第3行に「ジヒドロ-ビリジン」
とあるのを、「ジヒドロビリジン」に訂正する。

(19) 明細書第58頁第11行に「ジヒドロ-ビリジ
ン」とあるのを、「ジヒドロビリジン」に訂正する。

(20) 明細書第59頁第1行に「ジヒドロ-ビリジン」
とあるのを、「ジヒドロビリジン」に訂正する。

(21) 明細書第59頁下から2行目に「ジヒドロ-ビ
リジン」とあるのを、「ジヒドロビリジン」に訂正

する。

- (22) 明細書第60頁第1行に、「151~20℃」とあるのを、「151~2℃」に訂正する。
- (23) 明細書第60頁第7行に「ジヒドロ-ピリジン」とあるのを、「ジヒドロピリジン」に訂正する。
- (24) 明細書第60頁下から4行目に、「2-6-ジメチル…」とあるのを、「2,6-ジメチル…」に訂正する。
- (25) 明細書第61頁第5行に、「2-6-ジメチル…」とあるのを、「2,6-ジメチル…」に訂正する。
- (26) 明細書第61頁第13行に、「2-6-ジメチル…」とあるのを、「2,6-ジメチル…」に訂正する。
- (27) 明細書第62頁第5行に、「2-6-ジメチル…」とあるのを、「2,6-ジメチル…」に訂正する。
- (28) 明細書第62頁第14行に、「2-6-ジメチル…」とあるのを、「2,6-ジメチル…」に訂正する。
- (29) 明細書第63頁第5行に、「2-6-ジメチル…」とあるのを、「2,6-ジメチル…」に訂正する。
- (30) 明細書第63頁第13行に、「2-6-ジメチル…」とあるのを、「2,6-ジメチル…」に訂正する。
- (31) 明細書第64頁第4行に、「2-6-ジメチル…」

とあるのを、「2,6-ジメチル…」に訂正する。

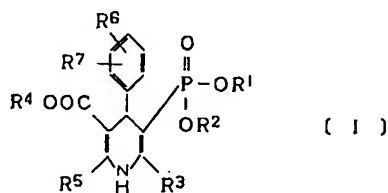
- (32) 明細書第64頁第13行に、「2-6-ジメチル…」とあるのを、「2,6-ジメチル…」に訂正する。
- (33) 明細書第65頁第10行に、「2-6-ジメチル…」とあるのを、「2,6-ジメチル…」に訂正する。
- (34) 明細書第65頁最終行に、「2-6-ジメチル…」とあるのを、「2,6-ジメチル…」に訂正する。

以上

(別紙)

〔特許請求の範囲〕

1. 次の一般式 (I)



で表わされる 1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エステル誘導体及びその塩類。

ここに、 R^1 、 R^2 は、同一若しくは異なつて、分枝しているか若しくは分枝していない鎖状の、環状の若しくはこれら鎖状及び環状の結合した、0~4個の不飽和結合を有する、ハロゲン、アルコキシ基若しくはその両方で置換されているか若しくは置換されていない、炭素数1~10の炭化

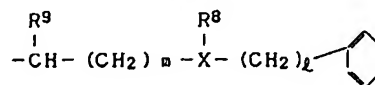
水素残基、

アルキル基で置換されているか若しくは置換されていないテトラヒドロフルフリル基、

又は、水素を表わす。

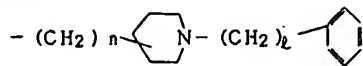
R^3 は低級アルキル基を表わす。

R^4 は、分枝しているか若しくは分枝していない鎖状の、環状の若しくはこれら鎖状及び環状の結合した、0~4個の不飽和結合を有する、アルコキシ基、アリアルコキシ基、アラルキルオキシ基、アミノ基若しくはアルキル置換アミノ基で置換されているか若しくは置換されていない、炭素数1~10の炭化水素残基、



(ここに、 X は N 又は O を表わす。 R^8 は、 X が N のときは低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わし、 X が O のときは存在しない。 R^9 は水素、アルキル基、又は、アルキル基で置換されているか若しくは置換されていないフェニル基を表

わす。 l は 0 ~ 2 の整数を表わす。 m は 1 ~ 4 の整数を表わす。) $\underline{\hspace{1cm}}$



(ここに、 l は前記と同じ。 n は 0 ~ 2 の整数を表わす。) $\underline{\hspace{1cm}}$

又は、水素を表わす。

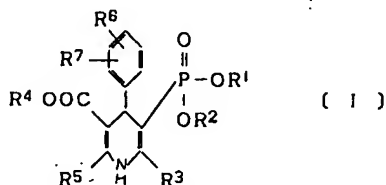
R^5 は低級アルキル基を表わす。

R^6 、 R^7 は、同一若しくは異なつて、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又は、 $\underline{\hspace{1cm}}$ アルキルスルホニル基を表わす。

2. R^1 、 R^2 にいう 3 個の不飽和結合を有する炭素数 6 の環状の炭化水素残基がフェニル基である特許請求の範囲第 1 項記載の化合物。

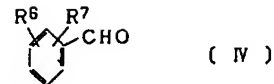
3. 一般式 (IV)

ん (V) を取得することなく、(IV)、(II)、及び、(III) 若しくは (III) のエナミノエステルとを同時に有機溶媒中に存在させ、(III) を使用するときにはアンモニア若しくはアンモニウム塩の存在下でまた (III) のエナミノエステルを使用するときにはそのまま反応させることを特徴とする、次の一般式 (I)

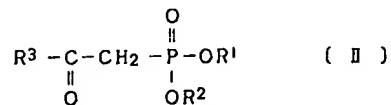


で表わされる 1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エステル誘導体の製造法。

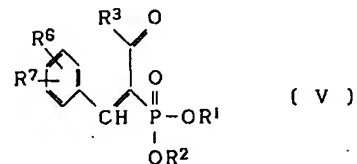
ここに、 R^1 、 R^2 は、同一若しくは異なつて、分枝しているか若しくは分枝していない鎖状の、環状の若しくはこれら鎖状及び環状の結合した、0 ~ 4 個の不飽和結合を有する、ハロゲン、 $\underline{\hspace{1cm}}$ アル



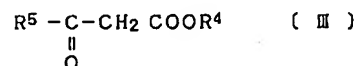
で表わされるベンツアルデヒド類と、一般式 (II)



で表わされる化合物とを有機溶媒中で脱水縮合させ、一般式 (V)



で表わされる化合物を得、つぎにこの (V) と一般式 (III)



で表わされる化合物若しくは (III) のエナミノエステルとを有機溶媒中に存在させ、又は、いった

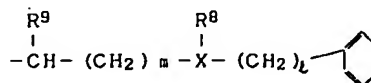
コキシ基若しくはその両方で置換されているか若しくは置換されていない、炭素数 1 ~ 10 の炭化水素残基、 $\underline{\hspace{1cm}}$

アルキル基で置換されているか若しくは置換されていないテトラヒドロフルフリル基、 $\underline{\hspace{1cm}}$

又は、水素を表わす。

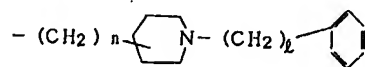
R^3 は低級アルキル基を表わす。

R^4 は、分枝しているか若しくは分枝していない鎖状の、環状の若しくはこれら鎖状及び環状の結合した、0 ~ 4 個の不飽和結合を有する、 $\underline{\hspace{1cm}}$ アルコキシ基、 $\underline{\hspace{1cm}}$ アリールオキシ基、 $\underline{\hspace{1cm}}$ アラルキルオキシ基、 $\underline{\hspace{1cm}}$ アミノ基若しくはアルキル置換アミノ基で置換されているか若しくは置換されていない、炭素数 1 ~ 10 の炭化水素残基、



(ここに、 X は N 又は O を表わす。 R^8 は、 X が N のときは低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わし、 X が O のときは存在しない。 R^9 は水

素, アルキル基, 又は, アルキル基で置換されているか若しくは置換されていないフェニル基を表わす。 l は 0 ~ 2 の整数を表わす。 m は 1 ~ 4 の整数を表わす。)



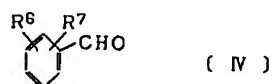
(ここに, l は前記と同じ。 n は 0 ~ 2 の整数を表わす。)

又は, 水素を表わす。

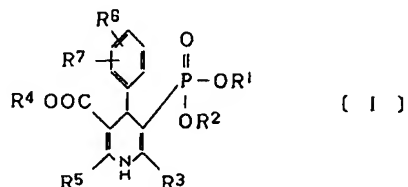
R^5 は低級アルキル基を表わす。

R^6 , R^7 は, 同一若しくは異なって, 水素, ニトロ基, シアノ基, トリフルオロメチル基, ハロゲン, アジド基, アルコキシカルボニル基, アミノカルボニル基, スルファミル基, 又は, アルキルスルホニル基を表わす。

4. 一般式 (IV)



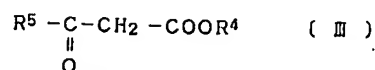
するときはアンモニア若しくはアンモニウム塩の存在下でまた (II) のエナミノエステルを使用するときはそのまま反応させることを特徴とする, 次の一般式 (I)



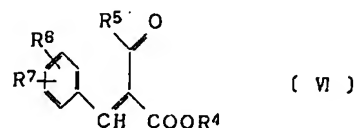
で表わされる 1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エステル誘導体の製造法。

ここに, R^1 , R^2 は, 同一若しくは異なって, 分枝しているか若しくは分枝していない鎖状の, 環状の若しくはこれら鎖状及び環状の結合した, 0 ~ 4 個の不飽和結合を有する, ハロゲン, アルコキシ基若しくはその両方で置換されているか若しくは置換されていない, 炭素数 1 ~ 10 の炭化水素残基, アルキル基で置換されているか若しくは置換され

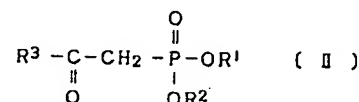
で表わされるベンツアルデヒド類と, 一般式 (III)



で表わされる化合物とを有機溶媒中で脱水縮合させ, 一般式 (VI)



で表わされる化合物を得, つぎにこの (VI) と一般式 (II)



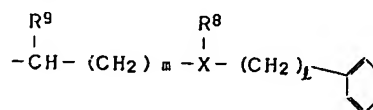
で表わされる化合物若しくは (II) のエナミノエステルとを有機溶媒中に存在させ, 又は, いったん (VI) を取得することなく, (IV), (III), 及び, (II) 若しくは (II) のエナミノエステルとを同時に有機溶媒中に存在させ, (II) を使用

ていないテトラヒドロフルフリル基,

又は, 水素を表わす。

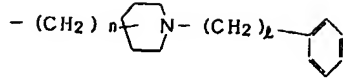
R^3 は低級アルキル基を表わす。

R^4 は, 分枝しているか若しくは分枝していない鎖状の, 環状の若しくはこれら鎖状及び環状の結合した, 0 ~ 4 個の不飽和結合を有する, アルコキシ基, アリールオキシ基, アラルキルオキシ基, アミノ基若しくはアルキル置換アミノ基で置換されているか若しくは置換されていない, 炭素数 1 ~ 10 の炭化水素残基,



(ここに, X は N 又は O を表わす。 R^8 は, X が N のときは低級アルキル基又は低級アルケニル基を表わし, X が O のときは存在しない。 R^9 は水素, アルキル基, 又は, アルキル基で置換されているか若しくは置換されていないフェニル基を表わす。 l は 0 ~ 2 の整数を表わす。 m は 1 ~ 4 の

整数を表わす。) 。



(ここに、 l は前記と同じ、 n は 0 ~ 2 の整数を表わす。) 。

又は、水素を表わす。

R^5 は低級アルキル基を表わす。

R^6 、 R^7 は、同一若しくは異なって、水素、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン、アジド基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、スルファミル基、又は、アルキルスルホニル基を表わす。

手続補正書 (自発)

昭和59年2月29日

特許庁長官 若杉 和夫 殿

1. 事件の表示

昭和58年特許願第36211号

2. 発明の名称

ジヒドロピリジン誘導体及びその製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 (415) 日本新薬株式会社

取締役社長 森下 弘

4. 代理人

居所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136) 弁理士 片岡

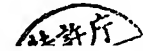


5. 補正命令の日付

自発

6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明



7. 補正の内容

(1) 願書に添附した明細書第40頁から第41頁にかけて掲げる第1表において、第41頁の「化合物(実施例番号)」が「ジルチアゼム」の行のあとに、以下の表を挿入する。

化合物 (実施例 番号)	冠血管拡張作用 (%)		
	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
82	30.6	38.8	47.2
91	36.7	50.3	63.2
99	16.1	20.9	38.3
131	11.3	13.4	28.8
145	14.2	32.0	43.6
149	16.0	34.9	52.8
153	10.7	23.7	41.6
154	2.3	31.7	52.6
156	15.4	22.2	35.8
159	62.0	72.0	74.3
160	15.4	30.4	39.8
162	26.9	29.3	33.2
163	12.0	38.7	44.9
166	16.2	32.8	53.2
168	10.5	61.0	68.3
170	37.1	48.3	59.6
173	23.1	35.5	47.7
174	10.9	39.5	51.0
177	17.4	18.1	28.0
178	10.2	36.1	43.0
179	28.4	61.3	66.3

(2) 願書に添附した明細書第42頁に掲げる第2表中「ジルチアゼム」の行のあとに、以下の文を挿入する。

化合物 (実施例 番号)	降圧作用 (%)		
	3	10	30 mg/kg
79	13.2	44.5	33.2
82	37.2	38.1	46.0
86	11.9	27.4	34.1
89	5.3	28.2	49.6
90	20.2	26.4	36.8
91	15.1	43.3	38.7
94	8.5	23.1	38.7
99	28.5	44.4	45.7
100	3.8	16.5	33.6
131	17.2	25.5	42.3
145	12.6	24.5	48.9
151	16.8	27.5	43.3
162	2.8	34.9	51.9
164	21.3	37.7	39.7
166	3.1	34.4	44.5
170	10.3	29.7	34.2
179	12.9	37.4	47.8

(3) 願書に添附した明細書第57頁第下から2行)目に「実施例6~62」とあるのを「実施例6~180」に訂正する。

(4) 願書に添附した明細書第90頁第10行目(最終行)のあとに、以下の文を挿入する。

実施例74

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビス
(イソプロポキシ)ホスフィニル-1,4-ジヒドロピ
リジン-3-カルボン酸テトラヒドロフルフリルエス
テル：融点 170～171℃

元素分析値 (C₂₅H₃₂N₂O₈Pとして)

計算値(%) C: 57.47 H: 6.75 N: 5.36

実測値(%) C: 57.44 H: 7.08 N: 5.31

実施例75

2,6-ジメチル-5-ビス(2-メチルアリルオキシ)
ホスフィニル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒ
ドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル：
融点 179～180℃

元素分析値 (C₂₃H₂₉N₂O₇Pとして)

計算値(%) C: 57.98 H: 6.13 N: 5.88

実測値(%) C: 57.65 H: 6.29 N: 5.92

実施例76

5-ビス(2-メトキシエトキシ)ホスフィニル-2,6-
ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピ
リジン-3-カルボン酸 2-ジメチルアミノエチ

ルエステル：融点 77～79℃

元素分析値 (C₂₄H₃₆N₃O₉Pとして)

計算値(%) C: 53.23 H: 6.70 N: 7.76

実測値(%) C: 53.15 H: 6.96 N: 7.68

実施例77

5-ビス(2-メトキシエトキシ)ホスフィニル-2,6-
ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピ
リジン-3-カルボン酸2-プロポキシエチルエス
テル：融点 74～76℃

元素分析値 (C₂₅H₃₇N₂O₁₀Pとして)

計算値(%) C: 53.95 H: 6.70 N: 5.03

実測値(%) C: 53.89 H: 7.04 N: 4.85

実施例78

5-ビス(クロチルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジ
メチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピ
リジン-3-カルボン酸メチルエステル：
融点 136～138℃

元素分析値 (C₂₃H₂₉N₂O₇Pとして)

計算値(%) C: 57.98 H: 6.14 N: 5.88

実測値(%) C: 57.71 H: 6.32 N: 5.80

実施例79

5-ビス(クロチルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジ
メチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピ
リジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メ
チルアミノ)エチルエステル：淡黄色油状物
ビクレート：融点 102～104℃

元素分析値 (C₃₂H₄₀N₃O₇Pとして)

計算値(%) C: 54.42 H: 5.17 N: 10.02

実測値(%) C: 57.28 H: 5.03 N: 9.75

実施例80

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビス
(2-イソプロポキシエトキシ)ホスフィニル-1,4-
ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル
融点 133～134℃

元素分析値 (C₂₅H₃₇N₂O₉Pとして)

計算値(%) C: 55.55 H: 6.90 N: 5.18

実測値(%) C: 55.30 H: 7.17 N: 5.13

実施例81

5-ビス(2-イソプロポキシエトキシ)ホスフィニ
ル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-

ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジ
ル-N-メチルアミノ)エチルエステル：

融点 76～78℃

元素分析値 (C₃₄H₄₈N₃O₉Pとして)

計算値(%) C: 60.61 H: 7.18 N: 6.24

実測値(%) C: 60.66 H: 7.08 N: 6.28

実施例82

2,6-ジメチル 5-ビス(2-メチルアリルオキシ)
ホスフィニル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒ
ドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-
N-メチルアミノ)エチルエステル：淡黄色油状物
IR (film, cm⁻¹) 3190, 3130, 3110, 1700, 1680,
1650, 1535, 1500, 1350, 1245, 1225, 1010,

実施例83

5-ビス(アリルオキシ)ホスフィニル-4-(2,3-
ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロ
ピリジン-3-カルボン酸メチルエステル：
融点 181～182℃

元素分析値 (C₂₁H₂₄Cl₂NO₅P・H₂Oとして)

計算値(%) C: 52.79 H: 5.13 N: 2.93

実測値(%) C: 52.60 H: 5.10 N: 2.72

実施例84

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビス
(イソプロポキシ)ホスフィニル-1,4-ジヒドロ
ピリジン-3-カルボン酸 2-メチルチオエチルエス
テル: 融点 150.5~151℃

元素分析値(C₂₃H₃₃N₂O₇Pとして)

計算値(%) C: 53.90 H: 6.49 N: 5.47

実測値(%) C: 54.10 H: 6.80 N: 5.42

実施例85

5-ビス(3-ブテニル-2-オキシ)ホスフィニル 2
,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒ
ドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:
融点 163~165℃

元素分析値(C₂₃H₂₉N₂O₇Pとして)

計算値(%) C: 57.98 H: 6.14 N: 5.88

実測値(%) C: 58.16 H: 6.28 N: 5.90

実施例86

5-ビス(3-ブテニル-2-オキシ)ホスフィニル-2

,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒ
ドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-
N-メチルアミノ)エチルエステル:

融点 93~95℃

元素分析値(C₃₂H₄₀N₃O₇Pとして)

計算値(%) C: 63.04 H: 6.61 N: 6.89

実測値(%) C: 62.89 H: 6.70 N: 6.81

実施例87

5-ビス(アリルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメ
チル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-
ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:
融点 122~124℃

元素分析値(C₂₂H₂₅F₃NO₅Pとして)

計算値(%) C: 56.05 H: 5.34 N: 2.97

実測値(%) C: 56.14 H: 5.58 N: 2.80

実施例88

5-ビス(3-メトキシ-3-メチルブトキシ)ホスフ
ィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1
,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエス
テル: 融点 130~131℃

元素分析値(C₂₇H₄₁N₂O₉Pとして)

計算値(%) C: 57.03 H: 7.26 N: 4.93

実測値(%) C: 57.19 H: 7.34 N: 5.02

実施例89

5-ビス(3-メトキシ-3-メチルブトキシ)ホスフ
ィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1
,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベン
ンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル:

融点 83~85℃

元素分析値(C₃₆H₆₂N₃O₉Pとして)

計算値(%) C: 61.61 H: 7.47 N: 5.99

実測値(%) C: 61.57 H: 7.72 N: 5.86

実施例90

5-ビス(アリルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメ
チル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-
ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:
融点 105~107℃

元素分析値(C₂₂H₂₅F₃NO₅Pとして)

計算値(%) C: 56.05 H: 5.34 N: 2.97

実測値(%) C: 56.10 H: 5.47 N: 2.99

実施例91

5-ビス(アリルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメ
チル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-
ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジ
ル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 淡黄色油
状物

IR (film, cm⁻¹) 3300, 3230, 1700, 1220, 1110,
1020

実施例92

5-ビス(1-エチルプロポキシ)ホスフィニル-2,6
-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒド
ロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 179~180℃

元素分析値(C₂₅H₃₇N₂O₇Pとして)

計算値(%) C: 59.04 H: 7.33 N: 5.51

実測値(%) C: 58.93 H: 7.73 N: 5.37

実施例93

5-ビス(1-エチルプロポキシ)ホスフィニル-2,6
-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒド
ロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N

ーメチルアミノ) エチルエステル:

融点 126~127℃

元素分析値 (C₃₄H₄₈N₃O₇Pとして)

計算値 (%) C: 63.64 H: 7.54 N: 6.55

実測値 (%) C: 63.54 H: 7.85 N: 6.48

実施例94

5-ビス(アリルオキシ)ホスフィニル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 淡黄色油状物
IR (film, cm⁻¹) 3280, 3220, 1690, 1220, 1120, 1020, 990

実施例95

2,6-ジメチル-5-ビス(3-メチル-2-ブトキシ)ホスフィニル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 195~197℃

元素分析値 (C₂₅H₃₇N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C: 59.05 H: 7.33 N: 5.51

実測値 (%) C: 59.06 H: 7.44 N: 5.46

(ベンチルオキシ)ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 134~136℃

元素分析値 (C₂₅H₃₇N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C: 59.05 H: 7.33 N: 5.51

実測値 (%) C: 58.75 H: 7.63 N: 5.47

実施例99

5-ビス(アリルオキシ)ホスフィニル-4-(2,3-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 淡黄色油状物
IR (film, cm⁻¹) 3280, 3225, 1700, 1240, 1220, 1110, 1015, 990

実施例100

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビス(イソプロポキシ)ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸3-ピリジルメチルエステル: 融点 175~176℃

元素分析値 (C₂₆H₃₂N₃O₇Pとして)

実施例96

2,6-ジメチル-5-ビス(3-メチル-2-ブトキシ)ホスフィニル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル:

融点 136~138℃

元素分析値 (C₃₄H₄₈N₃O₇Pとして)

計算値 (%) C: 63.63 H: 7.54 N: 6.55

実測値 (%) C: 63.44 H: 7.89 N: 6.58

実施例97

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビス(ベンチルオキシ)ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 淡黄色油状物

ビクレート: 融点 116~118℃

元素分析値 (C₃₄H₄₈N₃O₇Pとして)

計算値 (%) C: 55.17 H: 5.90 N: 9.65

実測値 (%) C: 55.13 H: 6.14 N: 6.61

実施例98

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビス

計算値 (%) C: 58.97 H: 6.09 N: 7.94

実測値 (%) C: 59.09 H: 6.23 N: 7.64

実施例101

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビス(イソプロポキシ)ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸3-メトキシ-3-メチルブチルエステル: 融点 130~131℃

元素分析値 (C₂₆H₃₉N₂O₈Pとして)

計算値 (%) C: 57.98 H: 7.30 N: 5.20

実測値 (%) C: 57.90 H: 7.83 N: 5.11

実施例102

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビス(イソプロポキシ)ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸2-メトキシ-1-メトキシメチルエステル: 融点 125~125.5℃

元素分析値 (C₂₅H₃₇N₂O₉Pとして)

計算値 (%) C: 55.55 H: 6.90 N: 5.18

実測値 (%) C: 57.26 H: 7.36 N: 5.04

実施例103

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビス

(イソプロポキシ) ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル) エチルエステル: 融点 154~155℃

元素分析値 (C₃₃H₄₅N₄O₇Pとして)

計算値 (%) C: 61.86 H: 7.08 N: 8.74

実測値 (%) C: 61.74 H: 7.33 N: 8.76

実施例104

5-ビス(2-メトキシエトキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル: 融点 111~113℃

元素分析値 (C₂₂H₂₉F₃NO₇Pとして)

計算値 (%) C: 52.07 H: 5.76 N: 2.76

実測値 (%) C: 52.28 H: 5.92 N: 2.64

実施例105

5-ビス(2-メトキシエトキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル: 融点 105~107℃

元素分析値 (C₂₂H₂₉F₃NO₇Pとして)

計算値 (%) C: 52.07 H: 5.76 N: 2.76

実測値 (%) C: 52.13 H: 6.03 N: 2.63

実施例106

4-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ビス(2-メトキシエトキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 133~135℃

元素分析値 (C₂₂H₂₉Cl₂NO₇Pとして)

計算値 (%) C: 49.61 H: 5.55 N: 2.75

実測値 (%) C: 49.55 H: 5.60 N: 2.71

実施例107

5-ビス(2-メトキシエトキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル:

淡黄色油状物

IR (film, cm⁻¹) 3300, 3225, 1700, 1230, 1020, 970

実施例108

5-ビス(2-メチルアリルオキシ)ホスフィニル-2,

6-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル: 融点 145~147℃

元素分析値 (C₂₄H₂₉F₃NO₅Pとして)

計算値 (%) C: 57.71 H: 5.85 N: 2.80

実測値 (%) C: 57.70 H: 6.02 N: 2.69

実施例109

5-ビス(2-ヘキシルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 137~139℃

元素分析値 (C₂₇H₄₁N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C: 60.43 H: 7.70 N: 5.22

実測値 (%) C: 60.52 H: 8.09 N: 5.23

実施例110

5-ビス(2-ヘキシルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 融点61~63℃

元素分析値 (C₃₆H₅₂N₃O₇Pとして)

計算値 (%) C: 64.56 H: 7.83 N: 6.27

実測値 (%) C: 64.49 H: 8.06 N: 6.31

実施例111

5-ビス(3-ヘキシルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル: 融点 153~155℃

元素分析値 (C₂₇H₄₁N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C: 60.43 H: 7.70 N: 5.22

実測値 (%) C: 60.15 H: 8.06 N: 5.19

実施例112

5-ビス(3-ヘキシルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 融点97~99℃

元素分析値 (C₃₆H₅₂N₃O₇Pとして)

計算値 (%) C: 64.56 H: 7.83 N: 6.27

実測値 (%) C: 64.69 H: 8.16 N: 6.27

実施例113

4-(2,3-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル 5-ビス(2-ベンチルオキシ)ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 152~154℃

元素分析値 (C₂₅H₃₆Cl₂NO₅Pとして)

計算値 (%) C: 56.40 H: 6.82 N: 2.63

実測値 (%) C: 56.11 H: 7.09 N: 2.63

実施例114

2,6-ジメチル-5-ビス(2-ベンチルオキシ)ホスフィニル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸メチルエステル: 融点 116~117℃

元素分析値 (C₂₆H₃₇F₃NO₇P・½H₂Oとして)

計算値 (%) C: 57.77 H: 7.09 N: 2.59

実測値 (%) C: 58.18 H: 7.45 N: 2.74

実施例115

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビス(イソプロポキシ)ホスフィニル-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸ベンジルエステル:

融点 150~151℃

元素分析値 (C₂₇H₃₃N₂O₇P・½H₂Oとして)

計算値 (%) C: 60.33 H: 6.38 N: 5.21

実測値 (%) C: 60.73 H: 6.38 N: 5.24

リジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 124~126℃

元素分析値 (C₂₉H₅₂N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C: 61.69 H: 8.03 N: 4.96

実測値 (%) C: 61.56 H: 8.38 N: 4.98

実施例119

5-ビス(ヘブチルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 淡黄色油状物

ビクレート: 融点 82~84℃

元素分析値 (C₃₈H₅₆N₃O₇Pとして)

計算値 (%) C: 57.01 H: 6.42 N: 9.07

実測値 (%) C: 57.19 H: 6.11 N: 9.23

実施例120

5-ビス(2-メタリルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 淡黄色油状物

実施例116

5-ビス(ヘキシルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 121~123℃

元素分析値 (C₂₇H₄₁N₂O₇Pとして)

計算値 (%) C: 60.43 H: 7.70 N: 5.22

実測値 (%) C: 60.48 H: 8.02 N: 5.22

実施例117

5-ビス(ヘキシルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 淡黄色油状物

ビクレート: 融点 117~119℃

元素分析値 (C₃₆H₅₂N₃O₇Pとして)

計算値 (%) C: 56.12 H: 6.17 N: 9.35

実測値 (%) C: 55.94 H: 6.26 N: 9.08

実施例118

5-ビス(ヘブチルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリ

IR (film, cm⁻¹) 3290, 3225, 1700, 1230, 1165, 1125, 1000, 980

実施例121

4-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ビス(2-メタリルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 淡黄色油状物
IR (film, cm⁻¹) 3290, 3225, 1700, 1390, 1310, 1230

実施例122

2,6-ジメチル-5-ビス(ベンチルオキシ)ホスフィニル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 淡黄色油状物
IR (film, cm⁻¹) 3290, 3220, 1700, 1215, 1120, 970

実施例123

4-(2,3-ジクロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-ビス(2-ベンチルオキシ)ホスフィニル-1,4-ジヒ

ドロピリジン-3-カルボン酸 2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステル: 淡黄色油状物
IR (film, cm^{-1}) 3290, 3225, 1695, 1240, 1115, 970

実施例124

5-ビス (2-メトキシエトキシ) ホスフィニル-2,6-ジメチル-4- (2-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステル: 淡黄色油状物
IR (film, cm^{-1}) 3290, 3230, 1700, 1230, 1110, 1040, 970

実施例125

4- (2,3-ジクロロフェニル)-5-ビス (2-メトキシエトキシ) ホスフィニル-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステル: 淡黄色油状物
IR (film, cm^{-1}) 3300, 3225, 1700, 1230, 1020, 970

融点 221~223℃

元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値 (%) C: 60.43 H: 7.70 N: 5.22

実測値 (%) C: 60.32 H: 8.00 N: 5.08

実施例129

5-ビス (3,3-ジメチル-2-ブトキシ) ホスフィニル-2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステル:

融点 165~167℃

元素分析値 ($\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値 (%) C: 64.56 H: 7.83 N: 6.27

実測値 (%) C: 64.61 H: 8.13 N: 6.18

実施例130

5-ビス (3-メチル-3-ブテニルオキシ) ホスフィニル-2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:
融点 147~149℃

元素分析値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ として)

実施例126

2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル)-5-ビス (イソプロポキシ) ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) -1- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステル: 淡黄色油状物

元素分析値 ($\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値 (%) C: 65.17 H: 7.15 N: 7.79

実測値 (%) C: 65.29 H: 7.35 N: 7.61

実施例127

5-ビス (1,3-ジメチルブトキシ) ホスフィニル-4- (3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル: 融点 149~149.5℃
元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値 (%) C: 60.44 H: 7.70 N: 5.22

実測値 (%) C: 60.38 H: 8.11 N: 4.80

実施例128

5-ビス (3,3-ジメチル-2-ブトキシ) ホスフィニル-2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

計算値 (%) C: 59.52 H: 6.59 N: 5.55

実測値 (%) C: 59.33 H: 6.71 N: 5.42

実施例131

2,6-ジメチル-5-ビス (3-メチル-3-ブテニルオキシ) ホスフィニル-4- (3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステル: 淡黄色油状物

ビクレート: 融点 110~112℃

元素分析値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値 (%) C: 55.43 H: 5.47 N: 9.70

実測値 (%) C: 55.34 H: 5.23 N: 9.86

実施例132

2,6-ジメチル-4- (3-ニトロフェニル)-5-ビス (テトラヒドロフルフリルオキシ) ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-メトキシ-1-メトキシメチルエステル: 淡黄色油状物

IR (film, cm^{-1}) 3200, 3130, 3110, 1700, 1650, 1535, 1510, 1355, 1230, 1100, 1030

実施例133

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビス
(テトロヒドロフルフリルオキシ)ホスフィニル-1,
4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 3-ピリジニ
ルメチルエステルテル：融点 124~126℃

元素分析値 (C₃₀H₃₆N₃O₉Pとして)

計算値(%) C: 58.72 H: 5.91 N: 6.85

実測値(%) C: 58.55 H: 5.98 N: 6.88

実施例134

4-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ビス(2-イソプロ
ポキシエトキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-1,
4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベン
ジル-N-メチルアミノ)エチルエステル：淡黄
色油状物

IR (film, cm⁻¹) 3290, 3225, 1695, 1240, 1115,
970

実施例135

2,6-ジメチル-5-ビス(2-イソプロポキシエトキ
シ)ホスフィニル-4-(3-トリフルオロメチルフェ
ニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-

(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステ
ル：淡黄色油状物

IR (film, cm⁻¹) 3300, 3230, 1700, 1225, 1125,
1030, 980

実施例136

5-ビス(2-メタリルオキシ)ホスフィニル-2,6-
ジメチル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,
4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステ
ル：融点 141~142℃

元素分析値 (C₂₄H₂₉F₃NO₅Pとして)

計算値(%) C: 57.71 H: 5.85 N: 2.80

実測値(%) C: 57.72 H: 5.87 N: 2.61

実施例137

2,6-ジメチル-5-ビス(1,3-ジメチルブトキシ)
ホスフィニル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒ
ドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-
N-メチルアミノ)エチルエステル：淡黄色油状物

元素分析値 (C₃₆H₅₂N₃O₇P・¼H₂Oとして)

計算値(%) C: 64.12 H: 7.84 N: 6.23

実測値(%) C: 64.10 H: 8.20 N: 6.07

実施例138

2,6-ジメチル-5-ビス(1,3-ジメチルブトキシ)
ホスフィニル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒ
ドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-
N-メチルアミノ)エチルエステル：淡黄色油状物
元素分析値 (C₃₆H₅₂N₃O₇Pとして)

計算値(%) C: 64.56 H: 7.83 N: 6.27

実測値(%) C: 64.28 H: 8.11 N: 6.12

実施例139

5-ビス(1-エチルアリルオキシ)ホスフィニル-2,
6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒ
ドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル：

融点 179~180℃

元素分析値 (C₂₅H₃₃N₂O₇Pとして)

計算値(%) C: 59.52 H: 6.59 N: 5.55

実測値(%) C: 59.11 H: 6.77 N: 5.42

実施例140

5-ビス(1-エチルアリルオキシ)ホスフィニル-2,
6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒ
ドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-

N-メチルアミノ)エチルエステル：

融点 113~114℃

元素分析値 (C₃₄H₄₄N₃O₇Pとして)

計算値(%) C: 64.04 H: 6.95 N: 6.59

実測値(%) C: 63.86 H: 7.19 N: 6.59

実施例141

5-ビス(2-メタリルオキシ)ホスフィニル-2,6-
ジメチル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,
4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベン
ジル-N-メチルアミノ)エチルエステル：淡黄
色油状物

IR (film, cm⁻¹) 3300, 3230, 1700, 1220, 1110,
1035, 1000, 975

実施例142

5-ビス(3-メトキシ-3-メチルブトキシ)ホスフ
ィニル-2,6-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチル
フェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸
2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエ
ステル：淡黄色油状物

IR (film, cm⁻¹) 3300, 3230, 1700, 1220, 1125,

1085, 1010

実施例143

5- ビス (3-メトキシ-3- ブトキシ) ホスフィニル
-2,6- ジメチル-4- (2-トリフルオロメチルフェニ
ル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボン酸 2- (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステル
: 淡黄色油状物

IR (film, cm^{-1}) 3300, 3240, 1700, 1210, 1040,
1010

実施例144

2,6- ジメチル-5- ビス (2-イソプロポキシエトキ
シ) ホスフィニル-4- (2-トリフルオロメチルフェ
ニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボン酸 2-
(N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルエステ
ル: 淡黄色油状物

IR (film, cm^{-1}) 3300, 3230, 1700, 1220~1260,
1020, 1010, 980

実施例145

5- ビス (シクロプロピルメトキシ) ホスフィニル
-2,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジ

ヒドロピリジン-3- カルボン酸 2- (N-ベンジル
-N-メチルアミノ) エチルエステル: 淡黄色油状
物。ビクレート: 融点 101~ 103℃

元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値 (%) C: 54.42 H: 5.17 N: 10.02

実測値 (%) C: 54.21 H: 5.14 N: 10.13

実施例146

5- ビス (ベンジルオキシ) ホスフィニル-2,6- ジ
メチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピ
リジン-3- カルボン酸 2- (N-ベンジル-N-メ
チルアミノ) エチルエステル: 淡黄色油状物

ビクレート: 融点 119~ 121℃

元素分析値 ($\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値 (%) C: 58.02 H: 4.76 N: 9.23

実測値 (%) C: 57.91 H: 4.48 N: 9.47

実施例147

5- ビス (シクロプロピルメトキシ) ホスフィニル
-2,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジ
ヒドロピリジン-3- カルボン酸メチルエステル:

融点 186~ 188℃

元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値 (%) C: 57.98 H: 6.14 N: 5.88

実測値 (%) C: 57.74 H: 6.23 N: 5.69

実施例148

5- ビス (ベンジルオキシ) ホスフィニル-2,6- ジ
メチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロピ
リジン-3- カルボン酸メチルエステル:

融点 172~ 174℃

元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値 (%) C: 63.50 H: 5.33 N: 5.11

実測値 (%) C: 63.37 H: 5.31 N: 4.97

実施例149

2,6- ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -5- ビス
(イソプロポキシ) ホスフィニル-1,4- ジヒドロピ
リジン-3- カルボン酸 2- ビリジニルメチルエステ
ル: 融点 148~ 149℃

元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値 (%) C: 58.97 H: 6.09 N: 7.94

実測値 (%) C: 59.06 H: 6.21 N: 7.95

実施例150

5- ビス (3-ブテニルオキシ) ホスフィニル-2,6-
ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロ
ピリジン-3- カルボン酸メチルエステル:

融点 148~ 150℃

元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値 (%) C: 57.98 H: 6.14 N: 5.88

実測値 (%) C: 57.92 H: 6.28 N: 5.83

実施例151

5- ビス (3-ブテニルオキシ) ホスフィニル-2,6-
ジメチル-4- (3-ニトロフェニル) -1,4- ジヒドロ
ピリジン-3- カルボン酸 2- (N-ベンジル-N-メ
チルアミノ) エチルエステル: 淡黄色油状物

ビクレート: 融点 102~ 104℃

元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値 (%) C: 54.42 H: 5.17 N: 10.02

実測値 (%) C: 54.33 H: 5.04 N: 10.24

実施例152

2,6- ジメチル-5- ビス (2-イソプロポキシエトキ
シ) ホスフィニル-4- (3-トリフルオロメチルフェ
ニル) -1,4- ジヒドロピリジン-3- カルボン酸メチ

ルエステル：融点89～91℃

元素分析値 (C₂₆H₃₇F₃NO₇Pとして)

計算値 (%) C : 55.41 H : 6.62 N : 2.49

実測値 (%) C : 55.43 H : 6.94 N : 2.51

実施例153

2,6-ジメチル-5-ビス(イソプロポキシエトキシ)ホスフィニル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル：淡黄色油状物

IR (film, cm⁻¹) 3290, 3225, 1705, 1230, 1030, 980

実施例154

4-(2,3-ジクロロフェニル)-2,3-ジメチル-5-ビス(2-イソプロポキシエトキシ)ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル：融点113～115℃

元素分析値 (C₂₅H₃₆Cl₂NO₇Pとして)

計算値 (%) C : 53.20 H : 6.43 N : 2.48

実測値 (%) C : 52.98 H : 6.71 N : 2.49

実施例155

テル：淡黄色油状物

IR (film, cm⁻¹) 3300, 3225, 1700, 1390, 1335, 1230

実施例158

2,6-ジメチル-5-ビス(テトロヒドロフルフリルオキシ)ホスフィニル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル：融点123～124℃

元素分析値 (C₂₆H₃₃F₃NO₇Pとして)

計算値 (%) C : 55.81 H : 5.95 N : 2.50

実測値 (%) C : 55.73 H : 6.08 N : 2.49

実施例159

2,6-ジメチル-5-ビス(3-メチルブテニルオキシ)ホスフィニル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル：淡黄色油状物

IR (film, cm⁻¹) 3290, 3230, 1700, 1220, 1160, 1110, 1010

実施例160

5-ビス(3-メトキシ-3-メチルブトキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル：融点128～129℃

元素分析値 (C₂₈H₄₁F₃NO₇Pとして)

計算値 (%) C : 56.85 H : 6.99 N : 2.37

実測値 (%) C : 57.20 H : 7.33 N : 2.36

実施例156

5-ビス(3-メトキシ-3-メチルブトキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル：融点65～68℃

元素分析値 (C₂₈H₄₁F₂NO₇Pとして)

計算値 (%) C : 56.85 H : 6.99 N : 2.37

実測値 (%) C : 56.71 H : 7.34 N : 2.33

実施例157

2,6-ジメチル-5-ビス(テトロヒドロフルフリルオキシ)ホスフィニル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル

4-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ビス(2-メタリルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル：

融点133～135℃

元素分析値 (C₂₃H₂₈Cl₂NO₅Pとして)

計算値 (%) C : 55.21 H : 5.64 N : 2.80

実測値 (%) C : 55.32 H : 5.80 N : 2.76

実施例161

2,6-ジメチル-5-ビス(2-ベンチルオキシ)ホスフィニル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル：融点119～120℃

元素分析値 (C₂₆H₃₇F₃NO₅Pとして)

計算値 (%) C : 58.75 H : 7.02 N : 2.64

実測値 (%) C : 58.84 H : 7.24 N : 2.62

実施例162

5-ビス(アリルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル：淡黄色油状物

IR (film, cm^{-1}) 3280, 3220, 1690, 1350, 1300, 1230

実施例163

5-ビス(3-ブチルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 140~144℃

元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値(%) C: 58.47 H: 5.33 N: 5.93

実測値(%) C: 58.49 H: 5.29 N: 5.93

実施例164

5-ビス(アリルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 132~133℃

元素分析値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値(%) C: 56.25 H: 5.62 N: 6.25

実測値(%) C: 56.25 H: 5.69 N: 6.22

実施例165

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビス

(2-プロピニルオキシ)ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 185~186℃

元素分析値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値(%) C: 56.76 H: 4.76 N: 6.30

実測値(%) C: 56.82 H: 4.81 N: 6.46

実施例166

2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビス(2-プロピニルオキシ)ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 融点 102~103℃

元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値(%) C: 62.39 H: 5.58 N: 7.28

実測値(%) C: 62.30 H: 5.66 N: 7.24

実施例167

5-ビス(2-ヘプチルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 123.5~124.5℃

元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値(%) C: 61.69 H: 8.03 N: 4.96

実測値(%) C: 61.53 H: 8.35 N: 4.91

実施例168

2,6-ジメチル-5-ビス(2-ベンチルオキシ)ホスフィニル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 淡黄色油状物

IR (film, cm^{-1}) 3280, 3220, 1700, 1310, 1220

実施例169

5-ビス(2-メトキシエトキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 103~105℃

元素分析値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_9\text{P}$ として)

計算値(%) C: 52.07 H: 6.03 N: 5.78

実測値(%) C: 51.82 H: 6.22 N: 5.86

実施例170

5-ビス(3-ブチルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロ

ピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 融点 92~94℃

元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値(%) C: 63.46 H: 5.99 N: 6.94

実測値(%) C: 63.25 H: 6.07 N: 6.88

実施例171

5-ビス(2-メトキシエトキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル: 淡黄色油状物

IR (film, cm^{-1}) 3300, 3225, 1700, 1230, 1130, 970

実施例172

2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-5-ビス(イソプロポキシ)ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 164~166℃

元素分析値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ として)

計算値(%) C: 55.75 H: 6.46 N: 6.19

実測値(%) C: 55.68 H: 6.65 N: 6.22

実施例173

5-ビス(メタリルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 149~152℃

元素分析値 (C₂₃H₂₉N₂O₇Pとして)

計算値(%) C:57.98 H:6.14 N:5.88

実測値(%) C:58.09 H:6.31 N:5.88

実施例174

2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-5-ビス(イソプロポキシ)ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル:淡黄色油状物

IR (film, cm⁻¹) 3300, 3225, 3100, 1700, 1650, 1530, 1360, 1300, 1220, 1105, 980

実施例175

5-ビス(2-ヘプタリルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル:淡黄色油状物

メチル 5-ビス(アリルオキシ)ホスフィニル-4-(2-ジフルオロメトキシフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート:
融点 129~130℃

元素分析値 (C₂₂H₂₆F₂N₂O₆Pとして)

計算値(%) C:56.29 H:5.58 N:2.98

実測値(%) C:56.22 H:5.72 N:2.91

実施例179

2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル 5-ビス(アリルオキシ)ホスフィニル-4-(2-ジフルオロメトキシフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート:淡黄色油状物

元素分析値 (C₃₁H₃₇F₂N₂O₆Pとして)

計算値(%) C:61.79 H:6.19 N:4.65

実測値(%) C:61.43 H:6.36 N:4.62

実施例180

シクロプロピルメチル 5-ビス(アリルオキシ)ホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

元素分析値 (C₃₈H₅₆N₃O₇P・½H₂Oとして)

計算値(%) C:64.57 H:8.13 N:5.94

実測値(%) C:64.92 H:8.45 N:5.94

実施例176

2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-5-ビス(2-プロピニルオキシ)ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル:

融点 144.5~146℃

元素分析値 (C₂₁H₂₁N₂O₇Pとして)

計算値(%) C:56.76 H:4.76 N:6.30

実測値(%) C:56.81 H:4.82 N:6.24

実施例177

2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-5-ビス(2-プロピニルオキシ)ホスフィニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル:淡黄色油状物

元素分析値 (C₃₀H₃₂N₃O₇P・½H₂Oとして)

計算値(%) C:61.43 H:5.67 N:7.16

実測値(%) C:61.81 H:5.81 N:7.07

実施例178

: 融点 135~136℃

元素分析値 (C₂₄H₂₉N₂O₇Pとして)

計算値(%) C:59.01 H:5.98 N:5.73

実測値(%) C:59.19 H:6.07 N:5.73 J

以上

手続補正書(自発)

昭和59年 2月22日

特許庁長官 若杉 和夫 殿



1. 事件の表示

昭和58年特許願第36211号

2. 発明の名称

ジヒドロビリジン誘導体及びその製法

3. 補正をする者

事件との関係

特許出願人

住所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 (415) 日本新薬株式会社

取締役社長 森 下 弘

4. 代理人

居所 〒601 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136) 弁理士 片 岡

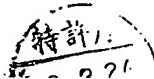


5. 補正命令の日付

自発

6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明



7. 補正の内容

(1) 明細書第26頁第12行の「脳循環障害治療薬」のあとに「等の循環器疾患の治療薬」を挿入する。

以上